

Интернет-сайт ОАО «Издательство
"Медицина"» [http://www.medlit.ru/
journalsview/pediatrics](http://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics)

Свидетельство о регистрации
СМИ: ПИ № ФС77-36974
от 27 июля 2009 г. выдано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах,
несут рекламодатели

«Российский педиатрический
журнал» представлен
в информационно-справочном
издании Ulrich's International
Periodical Directory

Включен в Russian Science
Citation Index
на базе Web of Science

2-летний ИФ РИНЦ: 1,153

Зав. редакцией *Н.Р. Соболев*
sobol.nr@nczd.ru

Почтовый адрес редакции:

119991, Москва, Ломоносовский
проспект, д. 2, стр. 1

Редактор *О.В. Устинкова*
Переводчик *Л.Д. Шакина*
Верстка *Е.М. Архипова*

Сдано в набор 18.10.2022
Подписано в печать 23.10.2022
Опубликовано 31.10.2022
Формат 60 × 88½
Печать офсетная.
Печ. л. 8,5.
Уч.-изд. л. 10,04.
Тираж 1000 экз.
Цена свободная.

Отпечатано в ООО «Амирит»,
410004, Саратовская обл.,
г. Саратов, ул. Чернышевского,
д. 88, литер У.

Подписка через интернет:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Подписка на электронную
версию журнала: www.elibrary.ru

Индекс по каталогу
«Пресса России»: 41449

ISSN 1560-9561.
Рос. педиатр. журн. 2022. Том 25,
№ 5. 293-372.



Учредитель:
«Издательство "Медицина"»

Издатель:
«Национальный медицинский исследовательский центр
здоровья детей» Министерства здравоохранения
Российской Федерации



РОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1998 г.

— Том 25 · № 5 · 2022 —

СЕНТЯБРЬ—ОКТАБРЬ

Главный редактор А.П. ФИСЕНКО

доктор мед. наук, проф., Заслуженный врач Российской Федерации (Москва, Россия)

Зам. главного редактора И.Е. Смирнов, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия:

Алексеева Е.И., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН (Москва, Россия);
Антонова Е.В., доктор мед. наук (Москва, Россия); **Басаргина Е.Н.**, доктор мед. наук,
проф. (Москва, Россия); **Боровик Т.Э.**, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия);
Вершинина М.Г., канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия); **Винярская И.В.**,
доктор мед. наук, проф. РАН (Москва, Россия); **Зоркин С.Н.**, доктор мед. наук, проф.
(Москва, Россия); **Комарова О.В.**, доктор мед. наук (Москва, Россия); **Кузенкова Л.М.**,
доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Лазуренко С.Б.**, доктор пед. наук, член-
корр. РАО (Москва, Россия); **Морозов Д.А.**, доктор мед. наук, проф. (Москва,
Россия); **Поливанова Т.В.**, доктор мед. наук (Красноярск, Россия); **Полунина Н.В.**,
доктор мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия); **Потапов А.С.**, доктор мед.
наук, проф. (Москва, Россия); **Симонова О.И.**, доктор мед. наук (ответственный
секретарь) (Москва, Россия); **Смирнова Г.И.**, доктор мед. наук, проф. (Москва,
Россия); **Строзенко Л.А.**, доктор мед. наук, проф. (Барнаул, Россия); **Хворостов И.Н.**,
доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия); **Яцык С.П.**, доктор мед. наук, проф., член-
корр. РАН (Москва, Россия)

Международный редакционный совет:

Алискандиев А.М., доктор мед. наук, проф. (Махачкала, Россия); **Валюлис А.Р.**, доктор
мед. наук, проф. (Вильнюс, Литва); **Дарлингтон Э.**, доцент (Лион, Франция); **Малыевская С.И.**,
доктор мед. наук, проф. (Архангельск, Россия); **Потрохова Е.А.**, доктор мед. наук,
проф. (Омск, Россия); **Рзянкина М.Ф.**, доктор мед. наук, проф. (Хабаровск, Россия);
Цэвэгмид Уртнасан, канд. мед. наук (Улан-Батор, Монголия); **Шамансурова Э.А.**,
доктор мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан); **Шульц А.**, старший консультант
(Вайле, Дания); **Шен К.**, доктор мед. наук, проф. (Пекин, Китай); **Янг Ю.**, доктор мед.
наук, проф., иностранный член РАН (Пекин, Китай)

«IZDATEL'STVO
"MEDITSINA"»
[http://www.medlit.ru/journalsview/
pediatrics](http://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics)

Registration certificate
Media: PI No. FS77-36974
July 27, 2009 Issued
Federal Service for Supervision
in the field of communications,
information technology and mass
communications (Roskomnadzor)

Responsibility for reliability
of information contained
in promotional materials,
are on advertisers

«Russian pediatric Journal»
is presented in the
information-reference
editions: Ulrich's International
Periodical Directory;
included in the Russian Science
Citation Index
based on the Web of Science

2-year RSCI IF: 1,153

Head of the Editorial office:
N.R. Sobol
sobol.nr@nczd.ru

Postal address
of the Editorial office:
119991, Moscow,
Lomonosovskiy prosp., 2, bld. 1

Editor: *O.V. Ustinkova*
Translation: *L.D. Shakina*
Layout: *E.M. Arkhipova*

Put in the kit 18.10.2022
Signed for printing 23.10.2022
Published 31.10.2022

60 × 88½ format.
Offset printing.
Printed sheets 8,5
Circulation 1000 copies.
Free price.

Printed Amirit LLC, 410004,
Saratov region, Saratov,
Chernyshevsky str., 88, letter U

Online subscription:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru
Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru
Catalog index
«Press of Russia»: 41449

ISSN 1560–9561.
Russian Pediatric Journal. 2022.
Vol. 25, No. 5. 293–372.



Founder:
«Izdatel'stvo "Meditsina"»
Publisher «National Medical Research Center for Children's Health»
of the Russian Federation Ministry of Health»



ROSSIYSKIY PEDIATRICHESKIY ZHURNAL

RUSSIAN PEDIATRIC JOURNAL

Bimonthly scientific practical journal

PUBLISHED SINCE 1998

— Volume 25 • № 5 • 2022 —

SEPTEMBER—OCTOBER

Editor-in-chief **Andrey P. FISENKO**,
MD, PhD, DSc, Prof., Director of the National Medical Research
Center for Children's Health (Moscow, Russia)

Deputy chief editor: **Smirnov I.E.**, MD, PhD, DSc, Prof. (Moscow, Russia)

Editorial Board:

Alekseeva E.I., MD, PhD, DSc, prof., corr.-member RAS (Moscow, Russian Federation);
Antonova E.V., MD, PhD, DSc (Moscow, Russian Federation); **Basargina E.N.**, MD,
PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Borovik T.E.**, MD, PhD, DSc, prof.
(Moscow, Russian Federation); **Vershinina M.G.**, MD, PhD, Associate professor
(Moscow, Russian Federation); **Vinyarskaya I.V.**, MD, PhD, DSc, prof. RAS (Moscow,
Russian Federation); **Zorkin S.N.**, MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation);
Komarova O.V., MD, PhD, DSc (Moscow, Russian Federation); **Kuzenkova L.M.**,
MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Lazurenko S.B.**, Dr. Sci. ped.,
corr.-member RAE (Moscow, Russian Federation); **Morozov D.A.**, MD, PhD, DSc,
prof., (Moscow, Russian Federation); **Polivanova T.V.**, MD, PhD, DSc (Krasnoyarsk,
Russian Federation); **Polunina N.V.**, MD, PhD, DSc, prof., Acad. RAS (Moscow, Russian
Federation); **Potapov A.S.**, MD, PhD, DSc, prof., (Moscow, Russian Federation);
Simonova O.I., MD, PhD, DSc (executive secretary) (Moscow, Russian Federation);
Smirnova G.I., MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Strozenko L.A.**,
MD, PhD, DSc., prof. (Barnaul, Russian Federation); **Khvorostov I.N.**, MD,
PhD, DSc, prof. (Moscow, Russian Federation); **Yatsyk S.P.**, MD, PhD, DSc, prof.,
corr.-member RAS (Moscow, Russian Federation)

Foreign Editorial Council Members:

Aliskandiev A.M., MD, PhD, DSc, prof. (Makhachkala, Russian Federation); **Valiulis A.R.**,
MD, PhD, DSc, prof. (Vilnius, Lithuania); **Darlington E.**, Associate professor (Lyon, France);
Malyavskaya S.I., MD, PhD, DSc, prof. (Arkhangelsk, Russian Federation); **Potrokhova E.A.**,
MD, PhD, DSc, prof. (Omsk, Russian Federation); **Rzyankina M.F.**, MD, PhD, DSc, prof.
(Khabarovsk, Russian Federation); **Tsevegmid Urtnasanq**, MD, PhD (Ulan-Bator, Mongolia);
Shamansurova E.A., MD, PhD, DSc, prof. (Tashkent, Uzbekistan); **Schulze A.**, Senior
Consultant (Vejele, Denmark); **Shen K.**, DSc, prof. (Beijing, China); **Yang Yu.**, MD, PhD, DSc,
prof., Foreign member of the Russian Academy of Sciences (Beijing, China)

СОДЕРЖАНИЕ

ЮБИЛЕЙ

- Фисенко А.П.** 100 лет научно-исследовательскому институту педиатрии имени Г.Н. Сперанского. 296
- Фисенко А.П., Смирнов И.Е.** Научные лаборатории Института педиатрии: достижения и перспективы . . 306

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Радыгина Т.В., Илларионов А.С., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Фисенко А.П., Потапов А.С., Семикина Е.Л., Анушенко А.О.** Использование лекарственного мониторинга инфликсимаба и адалимумаба для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей. 313
- Гурская А.С., Наковкин О.Н., Фисенко А.П., Баязитов Р.Р., Ахмедова Д.М., Карнута И.В., Щукина А.А., Петрова Н.В., Скворцова В.А., Сулаво М.А., Екимовская Е.В.** Успешный опыт иммуносупрессивной терапии новорожденного ребенка с врожденным хилоперитонеумом и множественными пороками развития. 321
- Божко О.В., Ахадов Т.А., Ублинский М.В., Мещеряков С.В., Манжурцев А.В., Мельников И.А., Семёнова Н.А., Дмитренко Д.М., Хусаинова Д.Н.** Магнитно-резонансная томография при острых травматических повреждениях связок и мягких тканей шейного отдела позвоночника у детей. 326
- Понина И.В., Новосёлова И.Н., Валиуллина С.А., Ахадов Т.А., Божко О.В., Лукьянов В.И., Попова О.В.** Особенности нутритивного статуса детей с позвоночно-спинномозговой травмой на ранних этапах восстановления. 333
- Метальников А.И., Тен Ю.В., Строзенко Л.А.** Комплексное восстановительное лечение нарушений осанки у детей с дисплазией соединительной ткани. 337

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ

- Тропина Е.П., Змановская В.А.** Успешный опыт применения тедуглутида в лечении детей с синдромом короткой кишки. 344

ОБЗОРЫ

- Быстрова С.Г.** Особенности определения диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода при муковисцидозе у детей. 350
- Галицкая М.Г., Фисенко А.П., Макарова С.Г.** Электронные сигареты (вейпы) – старая угроза здоровью в новом обличье. 357
- Иванюшкин А.Я., Иванюшкин И.А., Смирнов И.Е., Ляуш Л.Б.** Актуальные проблемы философии здоровья в контексте биоэтики. 362

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Лохматов М.М., Солодинина Е.Н., Дьяконова Е.Ю., Королев Г.А., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Тупыленко А.В., Ефременков А.М., Куликов К.А.** Эндоскопическая энуклеация хористомы желудка у ребёнка. 369

CONTENTS

ANNIVERSARY

- Fisenko A.P.** One hundred years of the Research Institute of Pediatrics named after G.N. Speransky
- Fisenko A.P., Smirnov I.E.** Scientific Laboratories of the Institute of Pediatrics: achievements and prospects

ORIGINAL ARTICLES

- Radygina T.V., Illarionov A.S., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Fisenko A.P., Potapov A.S., Semikina E.L., Anushenko A.O.** The use of drug monitoring of infliximab and adalimumab to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases in children
- Gurskaya A.S., Nakovkin O.N., Fisenko A.P., Bayazitov R.R., Akhmedova D.M., Karnuta I.V., Shchukina A.A., Petrova N.V., Skvortsova V.A., Sulavko M.A., Eki-movskaya E.V.** Successful immunosuppressive treatment of chyloperitoneum in the newborn infant with multiple congenital anomalies
- Bozhko O.V., Akhadov T.A., Ublinsky M.V., Meshcheryakov S.V., Manzhurtsev A.V., Melnikov I.A., Semenova N.A., Dmitrienko D.M., Khusainova D.N.** Magnetic resonance imaging for acute traumatic injuries of ligaments and soft tissues of cervical spine in children
- Ponina I.V., Novosyolova I.N., Valiullina S.A., Akhadov T.A., Bozhko O.V., Lukyanov V.I., Popova O.V.** Features of the nutritional status in children with spinal cord injury at the early stages of recovery
- Metalnikov A.I., Ten Yu.V., Strozenko L.A.** Comprehensive restorative treatment of posture disorders in children with connective tissue dysplasia

SOCIAL PEDIATRICS

- Tropina E.P., Zmanovskaya V.A.** Successful experience in the use of teduglutide in children with short bowel syndrome

REVIEWS

- Bystrova S.G.** Features of determining the diffusion capacity of the lungs by carbon monoxide in cystic fibrosis children
- Galitskaya M.G., Fisenko A.P., Makarova S.G.** Electronic cigarettes (vapes) are an old threat to health in a new guise
- Ivanyushkin A.Ya., Ivanyushkin I.A., Smirnov I.E., Lyaush L.B.** Actual problems of the philosophy of health in the context of bioethics

CASE REPORT

- Lokhmatov M.M., Solodinina E.N., Dyakonova E.Yu., Korolev G.A., Budkina T.N., Oldakovskiy V.I., Tupylenko A.V., Efremenkova A.M., Kulikov K.A.** Endoscopic enucleation of gastric choristoma in a child

«Российский педиатрический журнал» включён в рекомендуемый ВАК перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук: 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки).

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

© «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ, 2022

© ФИСЕНКО А.П., 2022

УДК 616-053:614.2

Фисенко А.П.**100 лет Научно-исследовательскому институту педиатрии имени Г.Н. Сперанского**

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Обзор посвящён 100-летней истории Института охраны материнства и младенчества, переименованного в Институт педиатрии АМН СССР и затем в Научный центр здоровья детей РАМН. Прослеживаются закономерности формирования государственной системы охраны материнства и младенчества, особенности реорганизации Института в различные исторические периоды, вклад учёных Института в развитие отечественной педиатрии и становление системы охраны здоровья детей. Показано, что Институт педиатрии является ведущим педиатрическим учреждением страны, способным обеспечивать охрану здоровья детей, создавать новые поколения педиатров и определять будущее педиатрии. Уникальность ведущего педиатрического института страны состоит в гармоничном соединении вековой традиции фундаментальных и прикладных исследований в области охраны детского здоровья с оказанием многопрофильной высокотехнологичной медицинской помощи детям и подготовкой научных и медицинских кадров.

Ключевые слова: юбилей; 100 лет; НИИ педиатрии; дети; история; создание института; становление системы охраны здоровья детей

Для цитирования: Фисенко А.П. 100 лет научно-исследовательскому институту педиатрии имени Г.Н. Сперанского. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 296–305.
<https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-296-305>

Для корреспонденции: **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов.

Поступила 16.09.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Andrey P. Fisenko**One hundred years of the Research Institute of Pediatrics named after G.N. Speransky**

The National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

The review is devoted to the 100-year history of the Institute of Maternal and Infant Health, renamed for the Institute of Pediatrics of the USSR Academy of Medical Sciences and then for the Scientific Center for Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences. The regularities of the formation of the state system of maternity and infancy care, the peculiarities of the reorganization of the Institute in various historical periods, the contribution of the Institute's scientists to the development of domestic Pediatrics and the formation of the system of child health care are traced. The Institute of Pediatrics is shown to be the leading pediatric institution in the country, capable of caring for children's health, creating new generations of pediatricians and determining the future of Pediatrics. The uniqueness of the country's leading Institute of Pediatrics is the harmonious combination of the age-old tradition of fundamental and applied research in the field of child health care with the provision of multidisciplinary high-tech medical management for children patients, and the training of scientific and medical personnel.

Keywords: anniversary; 100 years; Research Institute of Pediatrics; children; history; establishment of the institute; formation of the system of child health care

For citation: Fisenko A.P. One hundred years of the Research Institute of Pediatrics named after G.N. Speransky. *Rossiyskiy Peditricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 296–305. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-296-305>

For correspondence: **Andrey P. Fisenko**, MD, PhD, DSci., prof., Director of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, director@nczd.ru

Information about the author:

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received: September 16, 2022
Accepted: September 20, 2022
Published: October 31, 2022

10 ноября 2022 г. — знаменательный день, исполнилось 100 лет со дня основания Научно-исследовательского института педиатрии имени Г.Н. Сперанского.

Общие ценности и традиции, высокие требования и профессионализм сделали Институт педиатрии ведущим педиатрическим учреждением страны, способным обеспечивать охрану здоровья детей, создавать новые поколения педиатров и определять будущее педиатрии. Уже столетие Институт является лидером отечественной педиатрии, формирует и передаёт обществу новые знания о детях. Сегодня Институт педиатрии — это слаженно работающий коллектив красивых, умных и разных людей, готовых помочь в трудную минуту своими знаниями и опытом, имеющих инициативу и собственное мнение, бережно передающих молодым врачам и учёным лучшие традиции, ценности и нормы, сформированные в течение столетия многими поколениями педиатров.

За вековую историю существования Института его официальное название и подчинённость несколько раз менялись. Неизменной оставалась напряжённая творческая деятельность сотрудников Института, направленная на разработку научных основ педиатрии и обеспечение оптимального состояния здоровья детей для максимально полной реализации их жизненного потенциала.

Создание Института охраны материнства и младенчества

В ноябре 1917 г. Народный Комиссариат государственного призрения во главе с А.М. Коллонтай и входивший в его состав отдел охраны материнства и детства начали разработку и проведение в жизнь мероприятий по защите прав матери и ребёнка. Основной задачей того периода явилось объединение учреждений по охране материнства и младенчества (ОММ) в единую систему [1]. По всей стране открывались консультации для детей, молочные кухни, ясли. Через 10 лет в Советской России уже насчитывалось 567 яслей, 108 домов матери и ребёнка, 197 консультаций, 108 молочных кухонь. Рациональная постановка дела в детских учреждениях, проведение в жизнь действенных мер по охране здоровья матери и ребёнка, разработка системы лечебно-профилактической помощи детям и матерям могли базироваться только на современных научных основах. Для того чтобы создать такую научную базу, Дом охраны младенца в Москве и Акушерский институт были объединены в одно учреждение и **10 ноября 1922 года** было утверждено Положение о Государственном научно-исследовательском институте ОММ (ГНИОММ) как научно-практическом и учебном учреждении страны. Этот день стал днём рождения Института педиатрии.

В соответствии с Положением перед Институтом ставились следующие цели и задачи:

а) всестороннее изучение физической и психической сферы здорового и больного ребёнка раннего возраста (до 3 лет), научная разработка вопросов по евгенике, общей педологии, методике воспитания и уходу за детьми раннего возраста, а также всестороннее изучение организационных вопросов в области ОММ;

б) научная разработка вопросов личной, профессиональной и социальной гигиены женщины в связи с общими вопросами ОММ и рациональной организацией родовспоможения;

в) подготовка кадров — специалистов в области ОММ — врачей, сестёр-воспитательниц, акушеров;

г) распространение новых знаний и научных достижений в области изучения ребёнка раннего возраста, его патологии, гигиены и педагогики, о задачах и мировом опыте ОММ [2].

Задачи, вставшие перед молодым, в ту пору единственным в стране научным педиатрическим коллективом, были огромны: значимое уменьшение детской и материнской смертности, научная разработка принципов работы новых детских дошкольных учреждений — таких учреждений, каких ещё не было не только в России, но и нигде в мире. Эти задачи диктовались государственной необходимостью и были срочными. В стране развёртывалось социалистическое строительство, в общественное производство вовлекались миллионы женщин. Нужно было помочь им сочетать материнство с общественно-полезным трудом. Очевидно, что своё существование Институт начал с выполнения важнейшего социального заказа. С той поры до сегодняшнего дня Институт всегда оставался на переднем крае, всегда выполнял актуальные и самые необходимые задания, чутко прислушивался к запросам практики и отвечал на них [3]. Для того времени было правильным, что Институт назывался и фактически был институтом ОММ. Объединение под одной крышей акушерства и педиатрии реализовало идею направленной в будущее профилактики, нацеливало педиатрию на антенатальный период жизни ребёнка. Время показало плодотворность этой идеи — сегодня на новом, высоком уровне знаний проблемы антенатальной профилактики звучат по-прежнему актуально.

Первым директором Института стал профессор, впоследствии член-корреспондент Академии наук СССР, действительный член Академии медицинских наук СССР, Герой Социалистического Труда Георгий Несторович Сперанский. Он руководил Институтом в 1922–1931 и 1948–1951 гг. Это был человек с новаторскими установками и творческими устремлениями в педиатрии, воплощавший в себе дух русской педиатрической школы с её профилактическим направлением, высокой гражданской ответственностью и стремлением к активному действию [4]. Ещё в дореволюционные годы Георгий Несторович создал в Москве на благотворительные средства уникальный для того времени комплекс — больницу для грудных детей с консультацией, молочной кухней и даже издавал просветительную литературу для родителей. Всё это было прообразом той лечебно-профилактической системы, тех звеньев службы охраны здоровья ребёнка, которую предстояло создать. Каждый день и каждый шаг этой новой работы рождал множество вопросов, на которые должен был дать ответы, чёткие практические инструкции и научные обоснования единственный в то время научно-исследовательский педиатрический институт страны.

Становление Института в 1920-е гг. явилось основополагающим этапом создания организационных основ советской системы охраны здоровья детей [5]. Государственный подход как система правовых, социальных, научных и медико-организационных мер, направленных на сохранение и укрепление здоровья детей, впервые был реализован в нашей стране. Это её неоспоримый

вклад в развитие цивилизации, яркая страница в истории мировой медицины. Впервые в Институте ОММ были сформулированы новые направления исследований физиологии и патологии детей раннего возраста, особенностей формирования их психики, воспитания и педагогики, а также изучение вскармливания и новейших методов лечения, социальных вопросов, влияющих на организм матери и ребёнка. Совершенствовались организационные формы деятельности Института, в нём функционировали клинические отделения, лаборатории и достаточно квалифицированный постоянный персонал. В Институте были созданы показательные учреждения: консультация для детей раннего возраста, ясли, постоянно действующие выставки по уходу за ребёнком, молочная кухня, пункт сбора грудного молока, курсы, готовившие медицинских сестёр и сестёр-воспитательниц для детских учреждений. Они служили для сотрудников Института лабораториями, где проводились исследования, а выводы и обобщения этих работ использовались Наркомздравом в широкой практике [3, 5]. Эти же учреждения служили образцами для обучающихся врачей, педагогов, сестёр молочных кухонь, организаторов ОММ. Они наглядно показывали учащимся, как строить учреждения такого типа в городах и районных центрах страны.

Деятельность Института охраны материнства и младенчества

Уже в первые годы своей работы Институт стал центральным учреждением, куда приезжали врачи для освоения научных достижений в области физиологии и патологии детей раннего возраста и знакомства с работой учреждений по уходу за ребёнком. Перед Институтом ставились большие учебные цели, которые должны были осуществляться посредством подготовки интернов и экстернов, постоянных и временных курсов, специализации врачей и сестринского персонала. 13 июня 1924 г. на заседании Учёного медицинского совета Наркомздрава РСФСР директор Института Г.Н. Сперанский выступил с обширным докладом «Государственный научный Институт охраны материнства и младенчества в ряду учреждений НКЗ». Заслушав выступление и обменявшись мнениями, члены Учёного совета постановили «признать, что Институт ОММ, проделав за время своего существования огромную работу, развился в хорошо организованное, планомерно работающее учреждение и по своим задачам и по своему характеру работы должен быть отнесён к высшим научно-учебным учреждениям».

Следует отметить, что название ГНИОММ Институт носил лишь первое десятилетие своей деятельности. В соответствии с Приказом № 391 Наркомздрава от 29.07.1932 за подписью наркома М.Ф. Владимирского была проведена реструктуризация ГНИОММ «в целях усиления руководящей роли Института в соответствии с организационной перестройкой охраны материнства и младенчества».

Различными детскими отделениями Института заведовали: старшие врачи Р.О. Лунц, А.И. Доброхотова, Г.Н. Сперанский, А.С. Дурново, М.М. Райц, Т.Н. Чеботаревская и Е.А. Ивенская; детской консультацией — Е.П. Мелентьева, женской консультацией — А.Ю. Лу-

рье, санаторным отделением — Ф.О. Краузе, лабораториями — профессора В.И. Скворцов, Н.М. Николаев и С.С. Речменский; педологическим кабинетом — проф. А.С. Дурново, рентгеновским кабинетом — М.М. Райц, молочной кухней с лабораторией — Я.Ф. Жорно, гинекологическим отделением — Д.И. Беляев, лазаретом гинекологического отделения — А.И. Лагутяева, показательной консультацией — А.С. Колтыпин, Домом матери и ребёнка — С.А. Четвериков. Именно они своим самоотверженным трудом и личным вкладом создали золотой профессорский фонд легендарного научного коллектива Института педиатрии.

В 1931 г. Г.Н. Сперанский покинул должность директора ГНИОММ [6]. Директором Института была назначена Ф.И. Зборовская — старший научный сотрудник Института социальной гигиены и организации здравоохранения. В сентябре 1935 г. Институт ОММ вошёл в группу государственных центральных научно-исследовательских институтов, которые приняли на себя методическое руководство научной работой соответствующих институтов, оказывая им содействие: консультациями, отправкой на места обслуживания, снабжением информацией, организацией периодических всероссийских совещаний, поскольку он осуществлял главное в СССР методическое руководство работой организованных на периферии институтов ОММ.

В Институте ОММ были выполнены важнейшие для всей страны научные исследования по уменьшению детской смертности, сохранению здоровья и организации медицинского обслуживания детей раннего возраста. Разработаны стандарты строительства, оборудования и функционирования яслей; организована система детских консультаций и определены формы их работы: патронажное обслуживание детей; санитарно-просветительская работа с матерями (школа матери); организация летних площадок для детей; организация комнат матери и ребёнка на транспорте; первый дневной стационар и первый пункт сбора женского молока; дородовый патронаж беременных женщин; организованы Отделы охраны материнства в условиях колхозного строительства; установлены закономерности физического развития, заболеваемости и смертности детей раннего возраста; созданы системы социально-правовой охраны матери и ребёнка и государственной экспертизы в разных учреждениях страны. Разработки Института ОММ по ясельному строительству, принципам планирования других детских учреждений, производству детской одежды и мебели стали основой для создания государственных нормативов [7].

Сотрудники Института ОММ совмещали свою научную деятельность с педагогической работой и практическим врачебным обслуживанием населения, работая не только в своих клиниках, но и непосредственно в колхозах и на промышленных предприятиях строящихся городов, отправляя на периферию специальные врачебные бригады в помощь местным организациям здравоохранения таких городов, как Орехово-Зуево, Сталинград и Кузнецкстрой, Нижне-Волжский и Северо-Кавказский края, Центрально-Черноземный район — это неполный перечень производственных баз Института. Всего с 1931 до 1941 г. Институт организовал 26 научно-практических экспедиций. Организационная

и лечебно-профилактическая работа выездных бригад и экспедиций сотрудников Института помогли становлению детских учреждений на периферии. Была создана государственная система охраны здоровья матери и младенца. Воплощена в жизнь организационная структура этой системы — сеть женских и детских консультаций, молочных кухонь, яслей, домов матери и ребёнка. Организована система подготовки педиатрических кадров, в том числе по проблемам физиологии и патологии детей раннего возраста [8].

Физиологические отделения Института ОММ.

Впервые в Институте ОММ был научно разработан режим детских учреждений, который лёг в основу распорядка дня тысяч детских учреждений нашей страны. В этом плане особенно плодотворной была деятельность одного из старейших подразделений Института — отдела развития и воспитания здорового ребёнка под руководством выдающегося учёного, члена-корреспондента АМН СССР, проф. Н.М. Щелованова, который заведовал сектором психофизиологии раннего детства (1931–1940) и отделом развития и воспитания ребёнка раннего и младшего возраста НИИ педиатрии (1941–1961) и внёс неоценимый вклад в создание системы коллективного воспитания детей, построенной с учётом особенностей организма ребёнка раннего возраста, его физиологических и психических потребностей, максимального приближения к условиям жизни в семье [9]. Обоснованное Н.М. Щеловановым онтогенетическое направление в изучении высшей нервной деятельности детей оказалось очень продуктивным, что позволило разработать систему воспитания детей раннего возраста. Она впервые (в начале 1930-х гг.) была апробирована в стационаре его клиники, а затем — в типовом доме ребёнка. Применение новой системы воспитания позволило в течение ряда лет в типовом доме младенца вырастить здоровых, развитых детей, не отличавшихся, а по некоторым сторонам поведения даже выгодно отличавшихся от детей, воспитывающихся в хорошей семье [10]. Система воспитания детей раннего возраста, созданная Н.М. Щеловановым и его сотрудниками, была утверждена Министерством здравоохранения СССР и проводилась во всех яслях и домах ребёнка нашей страны [11].

Для изучения физиологии развития ребёнка раннего возраста, его рационального вскармливания и воспитания в Институте ОММ были организованы I и II физиологические отделения, руководителями которых являлись профессора Р.О. Лунц (1922–1931) и А.И. Доброхотова (1922–1931) соответственно. Организация отделений постепенно уменьшила большую скученность детей и улучшила условия их пребывания, гигиенический уход и качество питания, изменился характер протекавших инфекций. Благодаря этим мерам значительно снизилась летальность среди детей. Так, если в 1922–1923 гг. в I физиологическом отделении она составляла около 49%, то в 1927–1928 гг. — не превышала 4%. Во II физиологическом отделении в течение 5 лет летальность детей до 1 года снизилась в 5,5 раза. В структуре смертности детей преобладали острые и хронические расстройства питания (43%), сепсис (38%) и пневмонии (11%), среди прочих заболеваний (8%) — милиарный туберкулёз, менингит, тяжёлый грипп с диспепсией [12]. В структуре заболеваемости детей II физиологи-

ческого отделения на первый план выступали риниты и назофарингиты, ангины и бронхиты, составлявшие в сумме 41%, причём бактериологические исследования показывали, что в 71% случаев высевался гемолитический стрептококк. Серьёзное внимание врачи уделяли питанию больных детей. Для снижения детской смертности Р.О. Лунц впервые в стране предложил, а затем и реализовал принцип кормления младенцев сцеженным женским молоком. Возглавляемое им отделение стало базой для успешного испытания новых молочных смесей. В отделении впервые в отечественной педиатрии использовали обезжиренные молочные смеси для больных детей. Критерием эффективности работы физиологических отделений явилось значительное снижение в них младенческой смертности.

В 1925 г. в Институте было открыто ещё одно физиологическое отделение, названное педологическим и предназначенное для изучения и обоснования педагогической работы с детьми раннего возраста. Возглавил его проф. А.С. Дурново (1922–1930). Создание отделения и творческая деятельность его коллектива явились ярким примером новаторского подхода педиатров к научному обоснованию педологического ухода за детьми. Институт ОММ стал пионером в области отечественной педологии, поскольку до начала функционирования отделения не существовало ни педологического подхода к ребёнку первых лет жизни, ни изучения психической жизни детей. Под руководством проф. А.С. Дурново в первые годы функционирования педологического отделения и одноимённой кафедры в Институте была проделана большая творческая работа: опубликовано 26 работ, как научных, так и популярных, касавшихся педагогической работы с детьми раннего возраста, среди них особенно выделяется «Курс педологии и практической педагогики для детей раннего возраста», созданный А.С. Дурново [13]. Однако в связи с Постановлением ЦК ВКП(б) от 04.07.1936 «О педологических извращениях в системе Наркомпросов», разоблачившим «педологию как лженауку» и вскрывшим «уродливые явления в практике Наркомпросов и школы», деятельность отделения и кафедры педологии и практической педагогики была прекращена [14]. Следует отметить, что педология угадала и начала активно, но хаотично и эмоционально разрабатывать феномен личности ребёнка и особенности её развития. Через 50 лет в Институте педиатрии АМН СССР работы по психолого-педагогической поддержке больных детей были продолжены и сейчас успешно реализуются проф. С.Б. Лазуренко и её творческим коллективом в Центре психолого-педагогической помощи в педиатрии и отделении специальной психологии и коррекционного обучения.

Отделение для недоношенных детей. Прослеживая научное развитие Института за столетие, можно выделить ряд важнейших для педиатрии проблем, которые разрабатывались в течение всего этого времени и творчески развиваются в настоящее время. Постановка задач менялась в связи с изменением жизненной ситуации, и на каждом этапе более высоким становился научно-практический уровень исследований. Действительно, более 100 лет Институт занимается изучением вопросов физиологии и патологии детей, родившихся преждевременно [9]. Недоношенные дети, отличаясь

особенностями развития и характером возникающей патологии, особенно недоношенные с очень низкой и экстремально низкой массой тела, составляют самую угрожаемую группу по риску заболеваемости и смертности [15, 16]. В связи с этим понятна огромная социальная значимость этой проблемы.

В 1918 г. Н.Ф. Альтгаузену (1918–1922) было поручено организовать отделение для недоношенных детей, которое было открыто как палата для новорождённых в Доме охраны младенца в Москве. В 1922–1924 гг. отделением руководила Т.Н. Чеботаревская, в 1924–1933 гг. — Е.А. Ивенская, в 1933–1947 гг. — Э.М. Кравец, а бессменным научным руководителем его был проф. Г.Н. Сперанский. Затем отделением руководили проф. Е.Ч. Новикова (1961–1981) и Заслуженный деятель науки РФ, проф. Г.В. Яцык (1983–2007) [9, 17].

Сотрудниками отделения впервые были разработаны показатели развития недоношенных детей на первом году жизни, принципы их вскармливания, ранняя клиническая диагностика распространённых форм патологии. Доказано, что в преодолении отставания недоношенных и сохранении их жизни важную роль играют условия выживания, причём в оптимальных условиях организм недоношенного ускоренными темпами развивается, догоняя доношенных сверстников. Установлено, что самую большую опасность для недоношенных представляют инфекционно-воспалительные заболевания матери. Около 25% детей, рождённых больными матерями, инфицировались внутриутробно, поэтому эти дети до сих пор относятся в группу риска [16]. Сотрудники отделения широко внедрили боксы в нормальном и соматическом отделениях, соблюдение строгих мер асептики и антисептики, использование отдельных предметов ухода для каждой детской кровати в практику по всей стране. С самого начала работы в отделении были организованы подготовка и повышение квалификации врачей-неонатологов, акушеров и медсестёр с периферии, которые, возвращаясь на места, строили свою работу по образцу коллег из Института ОММ и пропагандировали его деятельность.

Терапевтическое отделение. На всех этапах существования Институт всегда занимался актуальными для своего времени проблемами, разрешение которых было необходимо для практики детского здравоохранения. В первые годы жизни Института такой значимой для охраны здоровья ребёнка являлась проблема острых расстройств питания и пищеварения у детей раннего возраста. Помимо чисто практических целей — разработки плана борьбы с летними детскими поносами и снижения заболеваемости и летальности при них, сотрудниками Института были изучены особенности пищеварения, секреторная и моторная функции пищеварительного тракта здорового и больного ребёнка. Поскольку острые и хронические расстройства питания являлись «бичом детского населения летом», то исследования Института в этой области продолжались на протяжении всех 1930-х гг. В 1939 г. под редакцией Г.Н. Сперанского вышло пособие для врачей «Профилактика и лечение летних детских поносов», в первой части которого автор дал характеристику рационального вскармливания грудных младенцев и питания детей в возрасте 1–3 лет, а во второй — описал особенности патогенеза, клини-

ческих проявлений, лечения и профилактики острых расстройств питания (простая и токсическая диспепсия, дизентерия), этиологию и симптоматику хронических расстройств питания (гипотрофии), а также работу детской консультации и детских яслей по борьбе с этими формами патологии [18].

Другим «бичом детского населения», особенно в осеннее и зимнее время, являлись пневмонии. В течение многих лет врачи Института дали обстоятельное описание её различных клинических форм и влияния различных препаратов на исходы лечения. Были разработаны, апробированы и внедрены в широкую практику схемы эффективного лечения различных форм пневмоний у детей. В частности, сотрудники терапевтического отделения в конце 1930-х гг. первыми в стране стали применять сульфаниламидные препараты для лечения пневмоний у детей, что позволило резко снизить летальность от пневмоний и устранить гнойные осложнения [9]. Особое внимание в Институте обращали на детей с пневмонией, протекавшей на фоне врождённого сифилиса. Институт ОММ явился инициатором изучения врождённого сифилиса у детей, его ранней диагностики, профилактики и лечения в условиях специализированного отделения, руководителем которого с основания Института была проф. М.М. Райц (1918–1951). Были разработаны диагностические критерии раннего распознавания и дифференциальной диагностики явных и скрытых форм врождённого сифилиса. В результате смертность детей с данной патологией удалось снизить в 6 раз — с 30% в 1919 г. до 5% в 1940 г. [19]. Предложенная М.М. Райц система мероприятий была положена органами здравоохранения страны в основу инструкций по этим вопросам.

Туберкулёзное отделение. Важной задачей Института ОММ было изучение туберкулёза у детей, т.к. летальность от него была громадной и даже абсолютной при туберкулёзном менингите. В связи с этим возникла острая необходимость в создании туберкулёзного отделения, которое с 1931 г. целиком переклонило на изучение туберкулёза и получило название туберкулёзной клиники (руководитель в 1931–1963 гг. — проф. И.В. Цимблер). Детальная характеристика полиморфной картины туберкулёза у детей, основные критерии диагностики, анализ эффективности терапевтических средств нашли отражение в монографии И.В. Цимблера «Туберкулёз у детей» (1938) [20]. Уменьшению распространённости туберкулёза способствовала оригинальная разработка его специфической профилактики путём применения внутрикожной вакцинации БЦЖ. В 1965 г. А.А. Ефимова в своей докторской диссертации научно обосновала специфическую профилактику туберкулёза у детей, что стало основанием к переходу отечественного детского здравоохранения на эффективный внутрикожный метод вакцинации новорождённых и обеспечило снижение заболеваемости и смертности детей от туберкулёза [21]. Работа А.А. Ефимовой была удостоена премии Совета Министров СССР и золотой медали ВДНХ. Это яркое свидетельство значительного вклада Института в борьбу с туберкулёзом у детей.

Психоневрологическое отделение было открыто в 1931 г., затем его разделили на две клиники: нервных болезней (зав. — проф. М.М. Модель) и психиатрическую (рук. — проф. Т.П. Симсон). Ведущим направлением де-

ятельности отделения явилась ранняя диагностика органических и функциональных нарушений развития мозга для своевременной коррекции выявленной патологии у детей [22]. С начала 1960-х гг. сотрудники отделения начали комплексное изучение различных форм патологии мозга плода и новорождённого, преимущественно ишемических его повреждений в ante- и перинатальном периодах и внутричерепной родовой травмы. В 1967 г. психоневрологическая клиника стала самостоятельным подразделением Института (руководитель в 1967–1988 гг. — проф. Б.В. Лебедев), а затем проф. О.И. Маслова (1991–2005) [23]. С 2005 г. отделением психоневрологии и психосоматической патологии руководит проф. Л.М. Кузенкова.

Комплексное изучение различных форм патологии мозга проводилось клиницистами неврологами в тесном контакте с сотрудниками лаборатории по изучению развития мозга, которой руководил лауреат Государственной премии СССР, академик АМН СССР Б.Н. Кловский (1961–1971), затем профессора В.Р. Пурин (1971–1977) и Т.П. Жукова (1977–1991). Работы лаборатории отличались многоплановым подходом: были определены закономерности развития мозга и формирование его ликворной и кровеносной систем в разные возрастные периоды. Они в полной мере представлены в монографии Б.Н. Кловского «Циркуляция крови в мозгу» (1961), которая была удостоена Государственной премии СССР. В патогенезе внутричерепной родовой травмы была определена ведущая роль ишемических повреждений мозга. Разработанные экспериментальные модели гипоксии и новые подходы к исследованию патогенеза и диагностики ишемических повреждений мозга у детей вызвали большой интерес в мире и привлекли к совместным исследованиям финских, шведских и немецких учёных, неонатологов и психоневрологов. По данным совместных исследований в 1970–1980 гг. были изданы 2 коллективные монографии с участием учёных Финляндии и ГДР [24, 25]. В этих работах описаны особенности кровоснабжения мозга плода и новорождённого в норме и при гипоксии, диагностика и мониторинг гипоксии у новорождённых, биохимические изменения мозга при гипоксии.

Клиника острых детских инфекций. В 1932 г. Институт включил в план своей деятельности изучение острых детских инфекций. Руководила инфекционным отделом Заслуженный деятель науки РФ, член-корр. АМН СССР, проф. Александра Ивановна Доброхотова (1932–1958), затем Заслуженный деятель науки РФ, член-корр. АМН СССР, проф. Сергей Дмитриевич Носов (1959–1977). С 1977 по 2002 г. инфекционной клиникой, получившей название «Отделение острых респираторных инфекций», руководил Заслуженный деятель науки РФ, проф. Владимир Кириллович Таточенко [9].

Первыми инфекционными отделениями стали скарлатинозное и дифтерийное, затем коревое, в 1936 г. — дизентерийное, в 1940 г. — коклюшное. С годами при клинике острых детских инфекций открыли микробиологическую и эпидемиологическую лаборатории, чтобы изучать течение инфекций в зависимости от возраста и обеспечить их профилактику. Сотрудники отделения создали принципы диагностики и лечения детских инфекционных болезней у детей, которые стали руководящи-

ми для врачей всей страны, особенно в области борьбы с корью, скарлатиной, коклюшем. Особое внимание было уделено профилактике кори. Летальность у привитых детей была ниже в 8 раз, причём это положение было тем демонстративней, чем моложе возрастная группа: среди детей в возрасте 0–1 год летальность составляла у привитых 4,6%, у непривитых — 39,1%; в возрасте 1–3 лет у привитых — 2,8%, у непривитых — 19,8%. Было установлено, что в борьбе с корью нельзя ограничиваться только прививками, необходимо проводить организационные меры против заноса кори в детские учреждения [26]. Работы Института по профилактике кори, правильная организация деятельности противокоревых отделений и аналогичных детских учреждений позволили за 3 года почти вдвое снизить летальность от кори у детей раннего возраста: в 1932 г. — 34,2%; в 1935 г. — 17,5%. Клинике детских инфекций Института педиатрии в отечественной педиатрии принадлежит приоритет в изучении огромной распространённости дизентерии среди детей грудного возраста, определении дифференциально-диагностических критериев простой и токсической форм этой болезни у маленьких пациентов. Благодаря разностороннему изучению этой инфекции и терапевтическим изысканиям в отделении удалось снизить летальность от дизентерии с 1937 по 1940 г. в 2 раза до применения сульфаниламидов и в 10 раз — после их использования [9].

Клиника патологии детей старшего возраста была организована в 1954 г., её сотрудники внесли большой вклад в развитие детской ревматологии и кардиологии. В клинике, возглавляемой проф. М.Н. Казанцевой (1951–1954), а затем академиком АМН СССР, проф. О.Д. Соколовой-Пономаревой (1954–1960), был изучен большой круг актуальных вопросов детской ревматологии, которые обобщены в монографии «Ревматизм у детей» (1965). С середины 1960-х гг. клиника переключилась на изучение артериальной гипертензии у детей. Под руководством профессоров М.Я. Студеникина и Т.П. Борисовой (1964–1972), а затем проф. Е.А. Надеждиной (1973–1983), коллектив провёл эпидемиологические исследования в различных географических регионах страны, которые позволили определить распространённость различных форм патологии кровообращения у детей. Работы сотрудников клиники способствовали перестройке ревматологических кабинетов детских поликлиник, на базе которых были созданы кардиоревматологические кабинеты. Оригинальным направлением деятельности клиники явилось изучение нарушений сердечного ритма (аритмий) у детей — ещё недостаточно разработанного раздела детской кардиологии, которое активно развивала проф. Т.И. Тернова (1983–1989). Затем кардиологическое отделение Института возглавлял проф. В.И. Сербин (1989–2000). В этот период в клинике активно изучались актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности у детей с различными формами патологии миокарда [27].

Для научного обеспечения новых научных направлений в детской кардиологии в 1962 г. кабинет функциональной диагностики был преобразован в отделение функциональной диагностики и терапии, которым руководила проф. М.К. Осколкова (1961–1983), затем проф. И.С. Ширяева (1983–1999), а с 2001 г. — проф. О.Ф. Лу-

кина (2001–2013). Все научные исследования функционального состояния растущего организма в норме и при различных формах патологии в Институте разрабатывались с участием сотрудников этого отделения. Новые научные возможности были реализованы с использованием большого комплекса новых методов изучения кардиореспираторной системы у детей разного возраста.

II клиника раннего возраста была организована в 1924 г. Работы сотрудников этой клиники под руководством профессоров С.В. Рачинского (1963–1999) и И.К. Волкова (1999–2006) внесли существенный вклад в развитие детской пульмонологии. Начатое с 1963 г. изучение затяжных, рецидивирующих и хронических болезней органов дыхания у детей позволило предложить новую классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, что позволило существенно уменьшить гипердиагностику хронической пневмонии у детей и разработать новые организационные мероприятия по оптимизации методов диагностики и лечения в детской пульмонологии. Активная позиция и большой опыт всестороннего изучения рецидивирующих и хронических болезней органов дыхания у детей выдвинул II клинику раннего детского возраста Института в число ведущих научных коллективов нашей страны в области детской пульмонологии. Не случайно на базе этой клиники с 1972 г. был организован Всесоюзный пульмонологический центр. Значительными достижениями в деятельности клиники явились работы, посвященные муковисцидозу у детей. С 1961 г. В.К. Таточенко был старшим научным сотрудником пульмонологического отделения. Он сконцентрировал внимание на проблеме острых заболеваний нижних дыхательных путей у детей. Накопленный опыт нашёл отражение в его монографиях и руководстве для врачей «Болезни органов дыхания у детей» (1990), написанном совместно с проф. С.В. Рачинским. Профессор В.К. Таточенко стал одним из ведущих экспертов по вопросам вакцинопрофилактики в нашей стране. Благодаря его работам значительно сократился перечень противопоказаний, были определены подходы к иммунопрофилактике у детей с различными формами хронической патологии [28].

Образование Института педиатрии Наркомздрава СССР

30 сентября 1940 г. по Народному комиссариату здравоохранения СССР вышел Приказ № 480, подписанный Народным комиссаром здравоохранения СССР Г.А. Митерёвым: «В соответствии с Постановлением Совета Народных Комиссаров Союза ССР от 1 июля 1940 г. за № 117 «Об организационной структуре Народного Комиссариата здравоохранения СССР» Центральный научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Наркомздрава Союза ССР — г. Москва — считать переименованным в Центральный научно-исследовательский педиатрический институт». Так в 1940 г. Институт ОММ был преобразован в Институт педиатрии Наркомздрава СССР. В 1938 г. по решению Совнаркома началось строительство нового здания Института в Серебряном Бору. Основной корпус был закончен весной 1941 г., оборудован и принят комиссией, но война помешала использовать новое здание, которое передали для военных нужд [9].

Институт педиатрии в годы Великой Отечественной войны

С первых дней Великой Отечественной войны сотрудники Института педиатрии демонстрировали высокую ответственность за своё дело — сохранение жизни детей. В конце июля 1941 г. Институт начал эвакуацию из Москвы в несколько городов Урала и Казахстана. Основная часть сотрудников была направлена в Свердловск. Часть сотрудников осталась в Москве во главе с директором. Институт продолжал функционировать, но не в полном объёме. В Свердловске с октября 1941 г. обязанности директора Института исполнял Н.Ф. Альтгаузен. По направлению Наркомздрава эвакуировался в г. Молотов (Пермь) Г.Н. Сперанский, где он находился с семьёй с августа 1941 г. по октябрь 1942 г. В ноябре 1942 г. он вернулся из эвакуации в Москву и вновь приступил к работе в Институте педиатрии. Оставшимся в Москве сотрудникам Института приходилось работать в тяжёлых условиях военного времени, существовали проблемы не только с питанием, но и с отоплением Института. Медицинское обслуживание эвакуированных детей, изыскание заменителей молока, организация детских учреждений в тылу, борьба с гипотрофией, тяжёлыми формами пневмоний, дизентерией, гнойно-септическими заболеваниями — все эти проблемы вошли в военную жизнь Института. Внедрение в практику сульфаниламидов, пенициллина, гемотрансфузий и гемотерапии позволило обеспечить выздоровление больных детей и уменьшить летальность. Несмотря на эвакуацию, директору Института Ф.И. Зборовской удалось сохранить руководящие кадры, возобновить функционирование всех клиник и лабораторий, провести большую работу по борьбе с детской смертностью, повышению квалификации врачей, организации детского здравоохранения в местах эвакуации, ликвидации последствий войны и всемерного содействия укреплению здоровья детей [8, 9].

Нужно отметить также, что многие будущие сотрудники Института в годы войны боролись за жизнь детей с оружием в руках на полях сражений. Среди защитников Родины — директор Института, тогда ещё не академик, не профессор и даже не врач, а гвардии старшина, кавалер орденов Красного Знамени и Отечественной войны М.Я. Студеникин. С 1941 по 1946 г. он участвовал в боях на Западном, Северо-Западном, Ленинградском, 1-м и 2-м Прибалтийских фронтах. С июня 1941 г. по сентябрь 1945 г. выхаживала раненых и больных Л.А. Попова; медсестрой в перевязочной эвакуогоспиталя блокированного Ленинграда с первого до последнего дня войны работала Т.Д. Миримова; с десантными войсками в тылу врага воевал А.Д. Солдащенко, награждённый тремя орденами Красной Звезды. С декабря 1939 г. начался боевой путь Ю.Я. Родниной, которая до июля 1946 г. служила в рядах Советской Армии, была награждена орденом Красной Звезды и медалями. Более 150 сотрудников нашего Института награждены медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне» [29].

Институт педиатрии в АМН СССР

30 июня 1944 г. Совет Народных Комиссаров СССР принял Постановление № 797 об учреждении Академии медицинских наук СССР для дальнейшего развития отечественной медицинской науки. В феврале 1945 г. Ин-

ститут педиатрии вошёл в число учреждений отделения клинической медицины АМН СССР. После включения Института в число учреждений АМН СССР на него были возложены многогранные функции головного института. В 1950 г. для создания единого плана научной работы по педиатрии и методического руководства всеми научными исследованиями Минздрав СССР официально организовал систему проблемных комиссий по вопросам охраны здоровья ребёнка. По сравнению с 1940 г. фактически в 2,5 раза была расширена сеть детских учреждений. Детские больницы стали основными учреждениями медицинской помощи детям, началось развитие специализированной педиатрической помощи. В послевоенные годы Институт интенсивно развивался как научно-исследовательское клиническое педиатрическое учреждение, единственное в составе АМН СССР.

В 1951 г. директором Института педиатрии была назначена проф. М.Н. Казанцева (1951–1954), а в 1954 г. — академик АМН СССР, профессор О. Д. Соколова-Пономарева (1954–1960) [9]. Они внесли достойный вклад в решение важнейших задач Института в эти годы: обеспечение лечебно-профилактической помощи детям и медико-санитарное обслуживание детского населения; сохранение эпидемического благополучия детских коллективов; восстановление детских профилактических учреждений. Для детского здравоохранения 1960–1970-х гг. характерно создание новых типов детских учреждений (ясли-сады, скорая помощь для детей, многопрофильные детские стационары, медико-генетические консультации) и новых организационных форм — специализированных отделений по лечению определённых форм патологии (аллергических, пульмонологических, гастроэнтерологических, кардиологических и др.).

2 ноября 1960 г. на основании Постановления Президиума АМН СССР № 116 на должность директора Института педиатрии АМН СССР был назначен Митрофан Яковлевич Студеникин. С приходом к руководству энергичного 37-летнего доцента М.Я. Студеникина и переездом Института в новые корпуса на Ломоносовском проспекте произошла структурная и кадровая перестройка Института, изменились его научные приоритеты и основные направления деятельности, ускорились процессы дифференциации и специализации клинических и лабораторных подразделений [30–35]. В 1961–1998 гг. в Институт педиатрии пришли новые поколения врачей и учёных. С лёгкой руки известного российского историка медицины и основателя современной социальной педиатрии проф. В.Ю. Альбицкого этот период в жизни Института педиатрии образно назван «эпохой М.Я. Студеникина» [9]. Этот период характеризуется интенсивным созданием специализированных лечебно-диагностических и лабораторных подразделений. НИИ педиатрии АМН СССР становится головным педиатрическим учреждением в СССР, получают значимое развитие международные связи. Впервые в стране были созданы аллергологическое, артрологическое, нефрологическое, гематологическое, хирургическое отделения, гастроэнтерологическая группа, отделение функциональной диагностики, лаборатория клинической вирусологии, цитохимическая лаборатория, отделение лечебной физкультуры и спортивной медицины, отдел планирования и прогнозирования научных исследований.

В 1996 г. Комитетом по грантам при Президенте РФ Институт педиатрии РАМН на конкурсной основе признан ведущей научной школой, а его директор — академик М.Я. Студеникин — лидером педиатрической научной школы. Институт педиатрии АМН СССР стал крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования. На его базе ежегодно обучались в ординатуре, аспирантуре и докторантуре более 100 сотрудников, на рабочих местах в отделениях и лабораториях повышали квалификацию специалисты, работающие с детьми, из различных регионов страны.

Институт педиатрии в составе НЦЗД РАМН

В соответствии с Постановлением Президиума Российской академии медицинских наук № 8 от 21.01.1998 было образовано государственное научно-клиническое учреждение нового типа — Научный центр здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН), в состав которого вошли НИИ педиатрии и НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков РАМН. Создание НЦЗД РАМН способствовало расширению возможностей выполнения сложных научных задач и улучшению условий работы сотрудников Института. Более чем 24-летняя успешная работа Института педиатрии в составе Центра — яркое тому свидетельство. Институт проводит большую работу по иммунопрофилактике детских инфекционных болезней с использованием преимущественно комбинированных вакцин (пентаксим, инфанрикс-гекса и др.) против большинства вакциноуправляемых инфекций.

Использование в Институте и внедрение в НЦЗД РАМН сетевых технологий явилось основой для организации Российского педиатрического телемедицинского консультативного центра, обеспечивающего дистанционное предоставление медицинских и образовательных услуг детскому населению и педиатрам на территории России и за рубежом [36].

Плодотворная творческая научная и организационно-методическая деятельность НИИ педиатрии РАМН способствовала созданию современной системы охраны здоровья детей страны. Труды учёных Института отмечены Ленинской премией (1970) и двумя Государственными премиями (1952, 1967). 12 профессоров Института удостоены почётного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», 12 педиатрам присвоено почётное звание «Заслуженный врач Российской Федерации» и 6 врачам — почётное звание «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации». Учёными Института за последние 40 лет издано 386 монографий, руководств для врачей, справочников и учебников, получено 197 авторских свидетельств и патентов на изобретения, подготовлено 238 докторов и более 1250 кандидатов медицинских наук. Таким образом, создана академическая школа российской педиатрии [9, 27].

С 2015 г. НЦЗД РАМН стал подведомственным Минздраву России в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 13.03.2015 № 421-р. Сегодня в НМИЦ здоровья детей Институт педиатрии является Центром лидерства, которому принадлежит особая роль в формировании Стратегии развития детского здравоохранения России и реализации основных направлений Десятилетия детства (2018–2027 гг.) [37].

Институт педиатрии в составе Центра структурирован так, что в научном и в практическом плане его сотрудники эффективно решают актуальные задачи профилактики, диагностики, высокотехнологичного лечения, реабилитации и охраны здоровья детей. Учёными и врачами Института осуществляется большая лечебно-консультативная работа на базе стационара (430 коек), дневного стационара и консультативно-диагностического центра. Ежегодно более 30 тыс. детей консультируются, обследуются и лечатся в Институте. В 2019 г. было проведено 2375 телемедицинских консультаций, по результатам которых было госпитализировано 588 пациентов, большая их часть — на основании экстренных консультаций. 75% телеконсультаций и телеконсилиумов проводились в неотложном и экстренном порядке [38].

Сегодня в структуре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Институт педиатрии является по-прежнему самым крупным учреждением. В его составе 11 клинических отделений, 11 диагностических подразделений, 7 научных подразделений, 4 отделения дневного стационара, отделение лечебной физкультуры и физиотерапевтическое отделение. В специализированных клинических отделениях НИИ педиатрии проводятся лечебно-диагностические мероприятия больным с кардиологической, дерматологической, пульмонологической, гастроэнтерологической, нефрологической, ревматологической патологией. Функционирует отделение для лечения, выхаживания и реабилитации недоношенных и маловесных детей, а также отделение анестезиологии-реанимации. В лабораториях выполняется полный объём лабораторных, аппаратных и инструментальных методов обследования.

Значимый вклад внесли сотрудники НИИ педиатрии в деятельность Инфекционного центра по приёму больных с COVID-19: было развёрнуто 330 коек, 30 из которых — реанимационные. В 7 подразделений, оснащённых высокотехнологичным оборудованием, было переведено 303 сотрудника. На основании полученного опыта диагностики и лечения COVID-19 были сделаны поправки в Методические рекомендации по ведению детей с новой коронавирусной инфекцией, утверждённые Минздравом РФ [38].

Таким образом, Институт педиатрии имени Г.Н. Сперанского НМИЦ здоровья детей в полном объёме выполняет важнейшую государственную задачу — обеспечивает решение приоритетных проблем педиатрической науки по охране и укреплению здоровья детей. Уникальность ведущего педиатрического института страны состоит в гармоничном соединении вековой традиции фундаментальных и прикладных исследований в области охраны детского здоровья с оказанием многопрофильной высокотехнологичной медицинской помощи детям и подготовкой научных и медицинских кадров.

Литература

(п.п. 15; 16 см. References)

1. Конюс Э.М. Пути развития советской охраны материнства и младенчества (1917-1940). М.: Госиздат; 1954.
2. Лебедева В.П. Охрана материнства и младенчества в стране Советов. М.-Ленинград: Госмедиздат; 1934.
3. Сперанский Г.Н. Вопросы научно-исследовательской работы по отделу педиатрии раннего возраста на вторую пятилетку. Журнал по раннему детскому возрасту. 1933; 13(1): 6–12.
4. Овчинников А.А. Главный детский доктор. М.; 2009.
5. Сперанский Г.Н. Государственный научный институт охраны материнства и младенчества. Журнал по изучению раннего детского возраста. 1927; 6(3): 253–7.
6. Корсунский А.А., Смирнова Г.И. История кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова: краткий очерк. Российский педиатрический журнал. 2015; 18(1): 60–4.
7. Сперанский Г.Н. Вопросы педиатрии и роль Центрального института ОММ в развитии физиологии и патологии раннего детского возраста. Педиатрия. 1957; (10): 11–20.
8. Зборовская Ф.И. Организация лечебно-профилактической помощи детям. М.: Медгиз; 1949.
9. Научный центр здоровья детей. К 250-летию создания государственной системы охраны здоровья детей в России и Научного центра здоровья детей. М.: ПедиатрЪ; 2015.
10. Щелованов Н.М., Аксарина Н.М. Режим детей раннего возраста в яслях и домах ребенка. Казань; 1953.
11. Щелованов Н.М., Аксарина Н.М. Воспитание детей раннего возраста в детских учреждениях. М.: Медгиз; 1960.
12. Доброхотова А.И. Острые инфекционные заболевания. В кн.: Юбилейный сборник «XXV лет Институту педиатрии АМН СССР». М.; 1947: 62–71.
13. Дурново А.С. Основы педологии и педагогики младенчества. В кн.: Вопросы педологии и педагогики раннего детского возраста. М.; 1926.
14. Щелованов Н.М. Педологические ошибки в работе с детьми раннего возраста. Вопросы материнства и младенчества. 1936; (12): 1–2.
15. Яцук Г.В. Актовая речь «Достижения, проблемы и перспективы неонатологии». М.; 2006.
16. Сперанский Г.Н. Профилактика и лечение летних детских болезней. М.; 1939.
17. Райц М.М. Сифилис у детей. В кн.: Зборовская Ф.И., Сперанский Г.Н., ред. Юбилейный сборник «XXV лет Институту педиатрии (1922–1947)». М.; 1947: 71–6.
18. Цимблер И.В. Туберкулез у детей. М.; 1938.
19. Ефимова А.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей. М.: Медицина; 1968.
20. Симсон Т.П. Вопросы психиатрии детского возраста. М.; 1962: 5–8.
21. Маслова О.И. Актовая речь «Проблемы неврологии в педиатрии». М.; 1999.
22. Студеникин М.Я., Халлман Н., ред. Гипоксия плода и новорожденного. М.: Медицина; 1984.
23. Студеникин М.Я., Эггерс Г., ред. Перинатальная патология. М.: Медицина; 1984.
24. Краузе Ф.О. Опыт противокоревой профилактики в учреждении. Журнал по изучению раннего детского возраста. 1928; 8(3): 247–51.
25. Альбицкий В.Ю., ред. Научный центр здоровья детей 1763–2016 гг. Доктора наук: биографический словарь. М.: ПедиатрЪ; 2016.
26. Таточенко В.К. Актовая речь «Инфекции – прошлое, будущее и не только». М.; 2007.
27. Ефимова А.А. Актовая речь «Медицинская наука – детям». М.; 1978.
28. Фисенко А.П., Смирнов И.Е. Академик М.Я. Студеникин. 95 лет со дня рождения. Российский педиатрический журнал. 2018; 21(6): 379–83. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-379-383>
29. Катосова Л.К. Актовая речь «Проблемы микробиологии в педиатрии». М.; 2001.
30. Смирнов И.Е. Актовая речь «Биологически активные соединения и патологический процесс». М.; 2003.
31. Торубарова Н.А. Актовая речь «Кровь в патологии и патология крови». М.; 2004.
32. Сергеева Т.В. Актовая речь «Достижения и перспективы нефрологии детского возраста». М.; 2005.
33. Зоркин С.Н. Актовая речь «Детская урология-андрология: этапы развития, достижения, перспективы». М.; 2011.
34. Кузнецов С.Л., Смирнов И.Е., Чиликин А.Г., Мазуров В.И., Портнов В.Н. Телемедицинский комплекс «Диаморф-Cito» в консультативно-диагностической сети федеральной программы «Дети Севера». Клиническая лабораторная диагностика. 2000; (3): 43–6.

37. Фисенко А.П. Охрана здоровья детей в России: история и задачи Десятилетия детства (к 255-летию государственной системы охраны здоровья детей). *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(5): 260–5. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-5-260-265>
38. НМИЦ здоровья детей. *Летопись ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России*. М.: Полиграфист и издатель; 2020.

References

1. Konyus E.M. *Ways of Development of the Soviet Protection of Motherhood and Infancy (1917-1940)* [Puti razvitiya sovetskoy okhrany materinstva i mladenchestva (1917-1940)]. Moscow: Gosizdat; 1954. (in Russian)
2. Lebedeva V.P. *Protection of Motherhood and Infancy in the Country of Soviets* [Okhrana materinstva i mladenchestva v strane Sovetov]. Moscow-Leningrad: Gosmedizdat; 1934. (in Russian)
3. Speransky G.N. Questions of research work on the Department of Pediatrics of early age for the second five-year plan. *Zhurnal po rannemu detskomu vozrastu*. 1933; 13(1): 6–12. (in Russian)
4. Ovchinnikov A.A. *Chief Children's Doctor* [Glavnyy detskiy doktor]. Moscow; 2009. (in Russian)
5. Speransky G.N. State scientific institute of maternity and infancy protection. *Zhurnal po izucheniyu rannego detskogo vozrasta*. 1927; 6(3): 253–7. (in Russian)
6. Korsunskiy A.A., Smirnova G.I. History of the chair of pediatrics and pediatric infectious diseases, faculty of pediatrics of the I.M. Sechenov first Moscow state medical university: an epitome of the history. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(1): 60–4. (in Russian)
7. Speransky G.N. Questions of pediatrics and the role of the Central Institute of OMM in the development of physiology and pathology of early childhood. *Pediatr*. 1957; (10): 11–20. (in Russian)
8. Zborovskaya F.I. *Organization of Therapeutic and Preventive Care for Children* [Organizatsiya lechebno-profilakticheskoy pomoshchi detyam]. Moscow: Medgiz; 1949. (in Russian)
9. Scientific Center for Children's Health. *To the 250th Anniversary of the Creation of the State System of Children's Health Protection in Russia and the Scientific Center for Children's Health* [K 250-letiyu sozdaniya gosudarstvennoy sistemy okhrany zdorov'ya detey v Rossii i Nauchnogo tsentra zdorov'ya detey]. Moscow: Pediatr; 2015. (in Russian)
10. Shchelovanov N.M., Aksarina N.M. *Regime of Young Children in Nurseries and Orphanages* [Rezhim detey rannego vozrasta v yaslyakh i domakh rebenka]. Kazan; 1953. (in Russian)
11. Shchelovanov N.M., Aksarina N.M. *Early Childhood Education in Children's Institutions* [Vospitanie detey rannego vozrasta v detskikh uchrezhdeniyakh]. Moscow: Medgiz; 1960. (in Russian)
12. Dobrokhotova A.I. Acute infectious diseases. In: *Jubilee Collection «XXV years of the Institute of Pediatrics of the USSR Academy of Medical Sciences»* [Yubileyny sbornik «XXV let Instituta pediatrii AMN SSSR»]. Moscow; 1947: 62–71. (in Russian)
13. Durnovo A.S. Fundamentals of pedology and pedagogy of infancy. In: *Questions of Pedology and Pedagogy of Early Childhood* [Voprosy pedagogii i pedagogiki rannego detskogo vozrasta]. Moscow; 1926. (in Russian)
14. Shchelovanov N.M. Pedagogical mistakes in working with young children. *Voprosy materinstva i mladenchestva*. 1936; (12): 1–2. (in Russian)
15. Frey H.A., Klebanoff M.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(2): 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>
16. Walani S.R. Global burden of preterm birth. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2020; 150(1): 31–3. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>
17. Yatsyk G.V. *Assembly Speech «Achievements, Problems and Prospects of Neonatology»* [Aktovaya rech' «Dostizheniya, problemy i perspektivy neonatologii»]. Moscow; 2006. (in Russian)
18. Speransky G.N. *Prevention and Treatment of Summer Children's Diarrhea* [Profilaktika i lechenie letnikh detskikh ponosov]. Moscow; 1939. (in Russian)
19. Rayts M.M. Syphilis in children. In: Zborovskaya F.I., Speransky G.N., eds. *Jubilee Collection «XXV years of the Institute of Pediatrics (1922-1947)»* [Yubileyny sbornik «XXV let Instituta pediatrii (1922-1947)»]. Moscow; 1947: 71–6. (in Russian)
20. Tsimbler I.V. *Tuberculosis in Children* [Tuberkulez u detey]. Moscow; 1938. (in Russian)
21. Efimova A.A. *Specific Prevention of Tuberculosis in Children* [Spetsificheskaya profilaktika tuberkuleza u detey]. Moscow: Meditsina; 1968. (in Russian)
22. Simson T.P. *Questions of Child Psychiatry* [Voprosy psikhiiatrii detskogo vozrasta]. Moscow; 1962: 5–8. (in Russian)
23. Maslova O.I. *Assembly Speech «Problems of Neurology in Pediatrics»* [Aktovaya rech': Problemy nevrologii v pediatrii]. Moscow; 1999. (in Russian)
24. Studenikin M.Ya., Khallman N., eds. *Hypoxia of the Fetus and Newborn* [Gipoksiya ploda i novorozhdennoy]. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
25. Studenikin M.Ya., Eggers G., eds. *Perinatal Pathology* [Perinatal'naya patologiya]. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
26. Krauze F.O. Experience of measles prevention in an institution. *Zhurnal po izucheniyu rannego detskogo vozrasta*. 1928; 8(3): 247–51. (in Russian)
27. Al'bitskiy V.Yu., ed. *Scientific Center for Children's Health 1763-2016 Doctors of Sciences: Biographical Dictionary* [Nauchnyy tsentr zdorov'ya detey 1763–2016 gg. Doktora nauk: biograficheskii slovar']. Moscow: Pediatr; 2016. (in Russian)
28. Tatochenko V.K. *Assembly Speech «Infections – the Past, the Future and Not Only»* [Aktovaya rech' «Infektsii – proshloe, budushchee i ne tol'ko»]. Moscow; 2007. (in Russian)
29. Efimova A.A. *Assembly Speech «Medical science for children»* [Aktovaya rech' «Meditsinskaya nauka – detyam»]. Moscow; 1978. (in Russian)
30. Fisenko A.P., Smirnov I.E. Academician M.Ya. Studenikin. 95 years of his birthday. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2018; 21(6): 379–83. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-379-383> (in Russian)
31. Katosova L.K. *Assembly Speech «Problems of Microbiology in Pediatrics»* [Aktovaya rech' «Problemy mikrobiologii v pediatrii»]. Moscow; 2001. (in Russian)
32. Smirnov I.E. *Assembly Speech «Biologically Active Compounds and the Pathological Process»* [Aktovaya rech' «Biologicheski aktivnye soedineniya i patologicheskiy protsess»]. Moscow; 2003. (in Russian)
33. Torubarova N.A. *Assembly Speech «Blood in Pathology and Pathology of Blood»* [Aktovaya rech' «Krov' v patologii i patologiya krovi»]. Moscow; 2004. (in Russian)
34. Sergeeva T.V. *Assembly Speech «Achievements and Prospects of Pediatric Nephrology»* [Aktovaya rech' «Dostizheniya i perspektivy nefrologii detskogo vozrasta»]. Moscow; 2005. (in Russian)
35. Zorkin S.N. *Assembly Speech «Pediatric Urology-Andrology: Stages of Development, Achievements, Prospects»* [Aktovaya rech' «Detskaya urologiya-andrologiya: etapy razvitiya, dostizheniya, perspektivy»]. Moscow; 2011. (in Russian)
36. Kuznetsov S.L., Smirnov I.E., Chilikin A.G., Mazurov V.I., Portnov V.N. Telemedicine complex «Dyamorph-Cito» in the advisory-diagnostic network of the Federal program «Children of the North». *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2000; (3): 43–6. (in Russian)
37. Fisenko A.P. Children's health in Russia: history and tasks of the decade of childhood (to the 255th anniversary of the state system of child health). *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2018; 21(5): 260–5. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-5-260-265> (in Russian)
38. National Medical Research Center for Children's Health. *Chronicle of the Federal State University «NMIC for Children's Health» of the Ministry of Health of Russia* [NMIC for Children's Health]. *Letopis' FGAU «NMITs zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii*. Moscow: Poligrafist i izdatel; 2020. (in Russian)

© ФИСЕНКО А.П., СМОРНОВ И.Е., 2022

УДК 616-053:614.2

Фисенко А.П., Смирнов И.Е.**Научные лаборатории Института педиатрии: достижения и перспективы**

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Обзор посвящён 100-летней истории Института педиатрии, преимущественно анализируется деятельность научных лабораторий и отделов, особенности их реорганизации в различные исторические периоды, вклад учёных в развитие отечественной педиатрической науки и установленные ими закономерности, имеющие существенное значение для формирования отечественной системы охраны здоровья детей. Научные достижения учёных Института педиатрии отмечены Комитетом по грантам при Президенте Российской Федерации. На конкурсной основе Институт педиатрии РАМН признан ведущей научной школой, а его директор — академик М.Я. Студеникин — лидером педиатрической научной школы. В настоящее время Институт педиатрии является самым крупным педиатрическим учреждением Национального медицинского научного центра здоровья детей Минздрава России, имеет значимый научный потенциал, способен обеспечивать охрану здоровья детей и создавать новые поколения педиатров на современной научной основе.

Ключевые слова: юбилей; лаборатории; учёные; научные методы; НИИ педиатрии; дети; история; достижения и перспективы

Для цитирования: Фисенко А.П., Смирнов И.Е. Научные лаборатории Института педиатрии: достижения и перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 306–312. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-306-312>

Для корреспонденции: **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru

Участие авторов: Фисенко А.П. — концепция и дизайн; Смирнов И.Е. — написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.09.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Andrey P. Fisenko, Ivan E. Smirnov**Scientific Laboratories of the Institute of Pediatrics: Achievements and Prospects**

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

The review is devoted to the 100-year history of the Institute of Pediatrics, mainly there are analyzed the activities of scientific laboratories and departments, the peculiarities of their reorganization in various historical periods, the contribution of scientists to the development of domestic pediatric science and established patterns essential for the formation of the national system of child health care. The scientific achievements of the scientists of the Institute of Pediatrics were established to be noted by the Grants Committee under the President of the Russian Federation. On a competitive basis, the Institute of Pediatrics of the Russian Academy of Medical Sciences is recognized as a leading scientific school, and its director, Academician M.Ya. Studenikin, as a the leader of the pediatric scientific school. Currently, the Institute of Pediatrics is the largest pediatric institution of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, has significant scientific potential, is able to ensure the children's health care and create new generations of pediatricians on a modern scientific basis.

Keywords: anniversary; laboratories; scientists; scientific methods; research Institute of Pediatrics; children; history; achievements and prospects

For citation: Fisenko A.P., Smirnov I.E. Scientific Laboratories of the Institute of Pediatrics: Achievements and Prospects. *Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 306–312. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-306-312>

For correspondence: **Andrey P. Fisenko**, MD, PhD, DSci., Prof., Director of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, director@nczd.ru

Contribution: Fisenko A.P. — study conception and design of the study; Smirnov I.E. — drafting of the manuscript; Fisenko A.P. — critical revision. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: September 08, 2022
Accepted: September 20, 2022
Published: October 31, 2022

Лaborаторно-диагностические подразделения Института педиатрии назывались раньше научно-вспомогательными учреждениями, что с современных позиций принципиально неправильно, т.к. 80% информации о больном клиницист получает из лабораторий [1, 2]. На современном уровне развития науки успехи педиатрии, как и других отраслей медицины, невозможны без серьёзного лабораторного обеспечения [3]. Обзор научной деятельности Института будет неполным, если не сказать, что все лабораторные исследования взаимно обогащали и дополняли друг друга. Уровень научных исследований в педиатрии сегодня таков, что решающую роль играют целеустремлённые усилия больших групп учёных разного профиля. Поэтому в последние годы мы говорим о достижениях многопрофильных коллективов. Главное, что нужно выделить, — это непрерывная творческая работа сотрудников всех подразделений Института.

Лаборатория клинической биохимии в Институте педиатрии была сформирована в 1931 г. как лаборатория онтогенетической биохимии в составе сектора развития и воспитания ребёнка, руководителем её была проф. Н.Ф. Толкачевская. В 1940–1950-х гг. лаборатория была объединена с лабораторией физиологии питания, и возглавил эту объединённую лабораторию в составе сектора физиологии ребёнка проф. А.А. Титаев. С 1962 г. на её базе создана лаборатория клинической биохимии (руководитель до 1986 г. — проф. Ю.А. Юрков, а затем проф. М.И. Баканов (1987–2015)). Изучение онтогенетических аспектов биохимических процессов у детей в норме и при патологии, особенностей обмена ряда биологически активных веществ (пептидов, гормонов, гликопротеинов и протеогликанов, витаминов) и анализ изменений изоферментного спектра лактатдегидрогеназы и ряда других ключевых ферментов метаболизма как основы органоспецифической энзимодиагностики при многих болезнях у детей — вот основные направления исследований лаборатории. В 1980–1990-х гг. успешно изучались биорегуляторы клеточного метаболизма: циклические нуклеотиды, кальмодулин, фосфоинозитиды и др. В 2000 г. лаборатория была значительно модернизирована, что открыло перспективы для высокотехнологичной диагностической лабораторной службы. В этот период сотрудники разрабатывали методы анализа изменений различных ферментов и изоферментов, прежде всего, нейрон-специфической енолазы и креатинкиназы ВВ при перинатальных поражениях центральной нервной системы, эпилепсии, черепно-мозговой травме у детей; состояние механизмов регуляции клеточной активности (неоптерин, гомоцистеин), внутриэритроцитарный пул свободных ионов магния, железа, цинка, меди, липидный спектр крови при различных формах патологии у детей. Установленные закономерности положены в основу новых критериев диагностики и прогноза, а также рекомендаций по совершенствованию лечения детей [4, 5].

Определение механизмов формирования патологии у детей, основанное на анализе реактивности и регуляторных эффектов биологически активных соединений в экспериментальных и клинических условиях, стало ведущим направлением деятельности **лаборатории патофизиологии**, которая была создана в 1927 г. для изучения патологии раннего детства и материнства.

С момента её создания в отделе экспериментальной патологии под руководством проф. Н.М. Николаева (1927–1955), проф. А.М. Чернухи (1960–1965), проф. Х.М. Маркова (1965–1999), а затем заслуженного деятеля науки РФ, проф. И.Е. Смирнова (1999–2015) сотрудники изучали актуальные вопросы аллергии и иммунопатологии, механизмы формирования артериальной гипертензии и патологии сердца в эксперименте и клинике [6]. Впервые в НИИ педиатрии (1974) в лаборатории был создан радиоизотопный блок и выполнен большой комплекс работ по биосинтезу и метаболизму простаноидов в различных органах и тканях при различных формах патологии у детей [7, 8]. Эти исследования явились основой для успешного проведения 1-й Всесоюзной научной конференции с международным участием «Простагландины в эксперименте и клинике» (Москва, 1978). Сотрудники лаборатории продолжили изучение биогенных регуляторов функций растущего организма в рамках международного научного сотрудничества с Институтом фармакологии (Халле-Виттенберг, Германия), хронобиологические исследования выполнялись совместно с Университетом штата Миннесота (США). Одним из достижений лаборатории, значимых для Института, явились освоение и непрерывное внедрение в научную и диагностическую практику радиоиммунных и иммуноферментных методов количественного анализа различных биологически активных соединений (ренин, альдостерон, кортизол, полиненасыщенные жирные кислоты, простаноиды, циклические нуклеотиды, цитокины, маркеры апоптоза, факторы гемостаза) в различных биологических средах, а также разработка оригинальных радиоизотопных методов изучения биосинтеза и метаболизма простагландинов, катехоламинов, кортикостероидов в тканях. Проведены принципиально новые исследования системы L-аргинин–оксид азота во взаимодействии с другими физиологически значимыми регуляторами функциональных систем растущего организма, преимущественно с цитокиновой сетью, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, эндогенными простаноидами и факторами апоптоза для определения их участия в патогенезе atopических и системных заболеваний, а также различных форм патологии сердца, лёгких, печени, почек [9–11].

Особое значение для педиатрии имело изучение особенностей возрастной иммунной реактивности ребёнка и изменений неспецифического иммунитета при патологии. Эти работы сотрудников **лаборатории микробиологии**, проведённые под руководством проф. З.М. Михайловой (1963–1989), явились основой для создания критериев диагностики и эффективности лечения острых, затяжных и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Учитывая незрелость иммунной системы на ранних этапах жизни ребёнка, её перенапряжение при формировании патологии, сотрудники лаборатории показали, что иммунная терапия новорождённых должна иметь заместительный характер и не вызывать дополнительной стимуляции. Тогда же было доказано, что далеко не всегда изменения показателей иммунитета у детей любого возраста должны расцениваться как иммунные нарушения, и не все случаи частых затяжных рецидивирующих заболеваний должны связываться с иммунной недостаточностью [12]. В этой

лаборатории под руководством проф. Л.К. Катосовой (1998–2012) были установлены критерии диагностики затяжных и хронических инфекционно-воспалительных болезней у детей. Показано, что у детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы частота хронической хламидийной инфекции достигает 35% и приближается к таковой при хронической пневмонии. Это были очень важные для клиники данные, существенно изменившие тактику ведения таких больных [13].

С 2012 г. лабораторией руководит доктор медицинских наук А.В. Лазарева. Сотрудники интенсивно изучают изменения респираторной микробиоты при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей, серотиповой состав носоглоточных изолятов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей с респираторными инфекциями, молекулярные механизмы антибиотикорезистентности и клональные характеристики микробиоты при внебольничных инфекциях у детей, совершенствуют технологии, разработку и внедрение новых методов молекулярной микробиологии [14]. С 2019 г. в лаборатории появилась возможность проводить детекцию генов металло-β-лактамаз, карбапенемаз грамотрицательных бактерий с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

В **лаборатории вирусологии** под руководством проф. Л.С. Лозовской (1963–1998) при изучении противовирусного иммунитета у детей была установлена природа иммунного ответа ребёнка на вирусные антигены. Получены новые данные об участии аутоиммунных реакций в патогенезе острых вирусных заболеваний и при обострении хронических форм патологии на фоне вирусной инфекции. Под руководством проф. Т.Б. Сенцовой (1998–2007) были описаны различные формы групповой недостаточности иммунитета к ряду антигенно неродственных вирусов у детей с хронической НВ-вирусной инфекцией и показано, что эта недостаточность связана с неполноценностью системы Т-лимфоцитов. Были определены также иммунные аспекты патогенеза внутриутробных вирусных инфекций, вирусных гепатитов и ряда других форм патологии у детей.

Сотрудниками **лаборатории иммунологии** под руководством заслуженного деятеля науки РФ, проф. В.В. Ботвиньевой (1989–2009) была определена патогенетическая значимость изменений состояния гуморального, клеточного и местного иммунитета в формировании острых, хронических болезней бронхолёгочной системы и аллергической патологии у детей. В круг исследований были включены также особенности изменений гемостаза и маркёров воспаления у детей с хроническими заболеваниями кишечника. В 2008 г. лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики, клинической вирусологии и серологической диагностики были объединены и образована лаборатория **экспериментальной иммунологии и вирусологии** под руководством проф. Н.А. Маянского. Лаборатория проводит ПЦР-диагностику (герпес вирусов; урогенитальных инфекций; *Bordetella pertussis*); серологический мониторинг инфекций (вирусных, паразитарных); оценку напряжённости вакцинального иммунитета; анализ уровней аутоантител; определение IgE-специфических антител к различным аллергенам; лекарственный мониторинг остаточного уровня ингибиторов фактора не-

кроза опухоли (инфликсимаб, адалимумаб) в сыворотке крови; диагностику редких лизосомных болезней накопления по активности ферментов и накоплению белков в клетке (синдром Хантера, болезнь Фабри, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, цистиноз); оценку клеточного иммунитета, включая функциональную активность основных и малых популяций лимфоцитов; HLA-типирование и оценку совместимости между донором и реципиентом перед трансплантацией почки; определение донорспецифических антител после трансплантации. В 2016 г. впервые в России в лаборатории был разработан и валидирован метод диагностики дефицита лизосомной кислой липазы у детей [14].

В 2009 г. под руководством проф. Н.А. Маянского был создан **лабораторный отдел**, объединивший все самостоятельные лаборатории НИИ педиатрии.

Морфологические особенности различных форм патологии у детей — острых пневмоний, перинатальных повреждений мозга, болезней крови, почек и мочевыводящих путей, гистологических и иммуногистохимических методов анализа — успешно изучены сотрудниками **лаборатории патоморфологии и прозектуры**, руководимой профессорами И.С. Дергачёвым (1934–1965) и И.Н. Потаповой (1965–1991), доктором мед. наук Ю.Г. Алексеевских (1991–1995) и проф. А.Г. Талалаевым (с 2000 г.). Особое внимание сотрудники уделяли анализу особенностей патоморфоза детских болезней, организации и совершенствованию патологоанатомической службы в педиатрии, определению причин детской смертности.

С конца 1950-х гг. в научной деятельности Института педиатрии значительное место занимали исследования болезней системы крови у детей. Эти актуальные работы проводились под руководством проф. Е.Н. Мосягиной (1962–1976), возглавлявшей **клинико-гематологическую лабораторию** Института. Основным научным направлением лаборатории в эти годы было изучение кинетики форменных элементов крови у детей. Были созданы и внедрены в практику оригинальные, количественные методы изучения длительности жизни эритроцитов и тромбоцитов, определения интенсивности эритропоэза и гемолиза, параметров жизненного цикла лейкозных клеток. Эти методы применяются в клинике Института и в других лечебных учреждениях страны для изучения патогенеза анемий, лейкозов и геморрагических диатезов у детей. Полученные данные были обобщены в монографиях «Эритроцитарное равновесие в норме и патологии» (1962), «Анемии детского возраста» (1969), «Кинетика форменных элементов крови» (1976).

С 1977 по 1998 г. лаборатория входила в состав объединённой лаборатории цитохимии и диагностических исследований. Затем заведующей отделом гематологии НИИ педиатрии стала проф. Н.А. Торубарова (1999–2008). Она вместе с проф. Е.Б. Владимирской и коллективом талантливых сотрудников установила закономерности нормального кроветворения у детей разного возраста, включая антенатальное развитие кроветворной и иммунной систем; изучила нарушения гемопоэза при различных формах патологии крови для обоснования патогенетической терапии [15]. Оригинальными были исследования функциональных рецепторов гемопоэти-

ческих клеток, патогенетических аспектов миелодиспластического синдрома и резидуальной болезни при остром лимфобластном лейкозе у детей. Результаты этой творческой работы нашли отражение в получившем широкую известность оригинальном руководстве по морфологии болезней крови — атласе «Болезни крови у детей» (1981), а также в монографиях «Острые лейкозы и гипоплазии кроветворения у детей» (1985), «Кроветворение плода и новорождённого» (1993).

Гематологическое отделение было открыто на базе 2-го отделения старшего возраста в 1968 г. Закономерно, что с гематологической лабораторией была тесно связана деятельность этого отделения Института педиатрии, возглавляемого проф. И.В. Кошелём (1968–2000). Исследования этой клиники, охватывая почти весь спектр болезней крови у детей, всегда носили клинко-лабораторный характер. Основное внимание уделялось анализу особенностей течения острых лейкозов у детей, изменениям патоморфоза лейкозов при различных режимах терапии. Применение высоких технологий и международное сотрудничество Института педиатрии (по протоколам Берлин–Франкфурт–Мюнстер) в детской гематологии обеспечило эффективность терапии и выживаемость больных детей, которая при острых лимфобластных лейкозах достигла 90% в течение 5 лет, а при нелимфоидных формах — 50% по сравнению с уровнем 7–10% до использования новых методов. Проводимое в Институте нетрансплантационное лечение детей с апластической анемией обеспечивало выживаемость в течение 5 лет более чем 62% пациентов. Институт в эти годы стал, по существу, Центром по контролю за болезнью Гоше у детей в России и странах СНГ. Впервые проведённое заместительное лечение болезни Гоше альглицеразой (цередазой) во всех случаях дало положительный эффект. В клинике проводились также изучение лимфогранулематоза у детей и разработка принципов его ранней, стадийной и топической диагностики с целью выбора рациональной тактики комбинированного лечения.

Для определения цитохимических механизмов патогенеза различных детских болезней была создана **лаборатория цитохимии**, руководимая проф. Р.П. Нарциссовым (1970–2000). Сотрудниками лаборатории были изучены особенности биохимии лимфоцитов, эргонические корреляции между активностью окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов и метаболической активностью органов и тканей растущего организма. Установлена информативность оригинальных цитохимических тестов для прогноза некоторых форм патологии, что способствовало разработке алгоритмов прогноза ремиссии острого лейкоза, течения сепсиса, исходов перинатальных постгипоксических повреждений у новорождённых и психомоторного развития детей раннего возраста.

С 2000 г. лабораторией цитохимии руководит проф. С.В. Петричук. Основные направления научной деятельности коллектива посвящены изучению метаболизма клеток крови при различных состояниях растущего организма и внедрению новых диагностических методов, основанных на анализе цитохимических параметров клетки [16].

В 2009 г. клинко-гематологическая лаборатория была переименована в **централизованную клинко-диа-**

гностическую лабораторию с группой экспресс-диагностики. Руководителем лаборатории является проф. Е.Л. Семикина. В интенсивной деятельности этой крупной лаборатории Института педиатрии используются автоматические анализаторы ведущих мировых производителей лабораторного оборудования, на которых выполняется большой комплекс гематологических, биохимических, иммунных и иммунохимических анализов, определение показателей клеточного иммунитета, параметров гемостаза, газов крови, групповой принадлежности и резус-фактора, клеточного состава мочи, лекарственный мониторинг. Число тестов, производимых в лаборатории, превышает 600. Интенсификация работы Института педиатрии в полной мере отразилась на показателях деятельности лаборатории. Общее количество выполненных исследований увеличилось с 1,54 млн тестов в 2017 г. до 3,56 млн тестов в 2019 г. В начале 2020 г. при организации работы Инфекционного госпиталя в его состав была включена рабочая группа по клинической лабораторной диагностике. Для обследования детей COVID-стационара в круглосуточном режиме работали экспресс-лаборатория и отдельный пост, организованный в приёмном отделении, где при поступлении пациентов выполнялись все необходимые исследования [17].

Отдел лучевой диагностики (руководитель — канд. мед. наук А.В. Аникин) в Институте педиатрии сегодня включает рентгеновское отделение с ангиографическим кабинетом, отделение рентгеновской компьютерной томографии, блок радионуклидных исследований и отделение магнитно-резонансной томографии и денситометрии [14].

Рентгеновская служба Института родилась в 1915 г., когда в Московском воспитательном доме главным врачом А.В. Тихоновичем был открыт рентгеновский кабинет, он же стал первым рентгенологом. В равной степени организатором службы является проф. М.М. Райц, возглавившая в 1918 г. рентгеновский кабинет в Доме охраны ребёнка. В 1940–1950-е гг. рентгеновским отделением руководили доктор мед. наук А.П. Шухат, затем профессора К.А. Москачёва (1961–1969) и Т.Д. Миримова (1969–1988). В 1989 г. рентгеновское отделение объединили с ультразвуковой службой в единое отделение ультразвуковой и рентгеновской диагностики под руководством проф. И.В. Дворяковского, а в 2000 г. оно вновь стало самостоятельным (руководитель — доктор мед. наук Е.Н. Цыгина). В Институте педиатрии рентгенология прошла удивительно удачный путь: от маленького кабинета с примитивным аппаратом до отдела лучевой диагностики с самым современным оборудованием. Опираясь на широкий арсенал рентгеновских методов, во многом модифицированных для обследования детей, коллектив отделения разработал дифференциальную рентгенодиагностику различных поражений бронхолёгочной системы у детей всех возрастов. Рентгеносемиотика поражений сердца и магистральных сосудов у детей также поднялась на более высокую ступень. Широко разрабатываются вопросы патогенеза нефрологических и урологических болезней у детей.

Сегодня отдел лучевой диагностики объединяет современные методы диагностической визуализации — компьютерную и магнитно-резонансную томографию,

цифровые рентгеновские исследования, ядерную молекулярную диагностику и укомплектован оборудованном экспертного класса. Число магнитно-резонансных исследований за последние 3 года увеличилось в 1,5 раза. В 2018 г. был запущен в работу радикально обновлённый томограф «SIGNA Explorer», 1,5T. Все высокопольные томографы оборудованы совместимыми наркозными аппаратами с системами мониторинга для проведения поднаркозных исследований у детей раннего возраста и пациентов с психоневрологическими заболеваниями [14].

Для научного обеспечения новых научных направлений в детской кардиологии и пульмонологии в 1962 г. кабинет функциональной диагностики был преобразован в **отделение функциональной диагностики и терапии**, которым руководили профессора М.К. Осолкова (1961–1983), И.С. Ширяева (1983–1999), доктор мед. наук Б.П. Савельев (1999–2002), проф. О.Ф. Лукина (2001–2012). О.Ф. Лукина внесла существенный вклад в развитие отделения: освоила и внедрила новые специализированные методы исследования органов дыхания: бэби- и бодиплетизмографию, риноманометрию, количественный анализ артерио-венозных шунтов, лёгочной растяжимости, бронхиальной гиперреактивности. С 2012 г. отделение возглавляла канд. мед. наук Т.Е. Со рокина.

Новые перспективы функциональной диагностики в Институте педиатрии открылись после объединения отделения с аналогичным подразделением Клинико-диагностического центра в 2015 г. Было создано новое **отделение инструментальной диагностики**, которое возглавила проф. О.В. Кожевникова. Широкие диагностические возможности этого отделения реализуются с использованием постоянно обновляющегося оборудования и новых методов. Эффективно используются электронейромиография, электроэнцефалография; проводятся полисомнографические исследования и кардиореспираторный мониторинг для выявления жизнеугрожающих состояний, ассоциированных с ночным сном (апноэ/гипопноэ); для ранней диагностики применяют ангиографию, определение гликированного гемоглобина, микроальбуминурию; иммунный анализ у детей с аллергией и аутоиммунными заболеваниями с помощью системы «ImmunoCap» [14].

Ещё одним важным методом инструментальной диагностики является ультразвуковой. Годом рождения отделения является 1970, когда был открыт кабинет ультразвуковых исследований с единственным врачом в штате — И.В. Дворяковским. Следующим значимым этапом стало образование в 1990 г. **отделения ультразвуковой и рентгеновской диагностики** под руководством проф. И.В. Дворяковского, которое спустя десятилетие стало самостоятельным отделением ультразвуковой диагностики Института педиатрии. В отделении проводится весь спектр ультразвуковых диагностических исследований в педиатрии. Все кабинеты отделения оснащены стационарными ультразвуковыми сканерами экспертного класса: «Acuson S2000», «Acuson SC2000», «Logic 9GE», «Voluson E 8 expert GE», «Vivid E9 GE», позволяющими проводить эхографические исследования любой сложности.

Лаборатория питания здорового и больного ребёнка. В начале 1960-х гг. для изучения проблем детского

питания на базе Института педиатрии начал функционировать отдел детского питания Института питания АМН СССР, которым руководила проф. Е.М. Фатеева, а затем заслуженный деятель науки РФ, диетолог и педагог, проф. К.С. Ладодо (1971–2000). В 2000 г. отдел был реорганизован в отделение питания здорового и больного ребёнка Института педиатрии, которое возглавляет заслуженный деятель науки РФ, проф. Т.Э. Боровик. Основными направлениями деятельности отделения являются вопросы оптимизации вскармливания здоровых детей первого года жизни и лечебного питания детей с различными формами патологии; обоснование и внедрение диетотерапии при наследственных энзимопатиях (фенилкетонурии, галактоземии, целиакии, органических ацидуриях и др.); разработка методов энтерального питания и нутритивной поддержки в до- и послеоперационном периодах, а также больным в критических состояниях; создание отечественных продуктов для здоровых детей раннего возраста и специализированных продуктов профилактического и лечебного назначения.

Впервые в Российской Федерации были разработаны медико-биологические обоснования к составу специализированных лечебных смесей для детей с различными заболеваниями, показана высокая клиническая эффективность отечественных продуктов энтерального питания. Оптимизируются и активно внедряются в практику современные технологии поддержки грудного вскармливания. На основании изучения пищевого статуса пациентов с тяжёлой патологией разрабатываются алгоритмы диетотерапии. С целью своевременной диагностики недостаточности питания проводится валидизация оценочной шкалы риска нутритивной недостаточности STRONGkids. Лечебно-консультативная помощь оказана более 10 000 детей в различных клиниках стационара и Консультативно-диагностическом центре НМИЦ здоровья детей [14]. Сотрудники лаборатории принимают активное участие в консилиумах, выездных и телеконсультациях. Продолжая лучшие традиции отечественной нутрициологии, сотрудники лаборатории питания явились инициаторами, активными создателями, координаторами и пропагандистами Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации и Национальной программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 до 3 лет в Российской Федерации, которым Минздрав России придал статус методических рекомендаций (2019).

Лаборатория по изучению развития мозга была организована в 1931 г. в составе Отдела развития и воспитания ребёнка, которым руководил проф. Н.М. Щелованов. Комплексное изучение различных форм патологии мозга проводилось клиницистами-неврологами в тесном контакте с сотрудниками этой лаборатории, которой руководил академик АМН СССР, проф. Б.Н. Косовский (1961–1971), затем проф. В.Р. Пури (1971–1977) и проф. Т.П. Жукова (1977–1991). Работы лаборатории отличались глубоким многоплановым подходом: были определены закономерности развития мозга и формирование его ликворной и кровеносной систем в разные возрастные периоды. Они в полной мере представлены в монографии Б.Н. Косовского «Циркуляция крови в мозгу» (1961), которая была удостоена Государственной премии СССР. В патогенезе внутричерепной родовой травмы была опре-

делена ведущая роль ишемических повреждений мозга. Предложен ряд методов ранней диагностики внутричерепной родовой травмы, были апробированы и внедрены в практику методы интенсивной терапии острой неврологической патологии у детей. Авторские экспериментальные модели гипоксии и новые подходы к познанию патогенеза и диагностике ишемических повреждений мозга у детей вызвали большой интерес в мире и привлекли к совместным исследованиям финских, шведских и немецких учёных, неонатологов и психоневрологов. В эти годы под руководством Т.П. Жуковой была организована перспективная научная школа по изучению гипоксических повреждений мозга плода и новорождённого. Приоритетные работы её коллектива были направлены преимущественно на определение механизмов постгипоксических нарушений развития мозга и структурно-функциональных систем, обеспечивающих его кровоснабжение. По данным совместных исследований были изданы 2 коллективные монографии [18, 19].

Развитие молекулярных методов в нейробиологии привело к созданию в 1991 г. **лаборатории мембранологии** в НИИ педиатрии АМН СССР, которую возглавил проф. В.Г. Пинелис [16]. Основной моделью для исследований служили культивируемые нейроны мозжечка, гиппокампа и коры головного мозга экспериментальных животных. Коллектив лаборатории изучал молекулярные механизмы повреждений нейронов при ишемии мозга, эпилепсии, нейродегенеративных заболеваниях избыточным глутаматом. При этом было установлено, что гиперстимуляция рецепторов глутамата является центральным патогенетическим звеном при этих формах патологии мозга [20–22]. Впервые была выявлена деполяризация мембраны митохондрий при гиперстимуляции глутаматных рецепторов, эта митохондриальная деполяризация сопровождалась развитием кальциевого плато [23, 24]. Параллельно с изучением нарушений ионного гомеостаза была установлена роль протеинкиназы С при повреждении нейронов, вызванном гиперстимуляцией глутаматных рецепторов [25]. Затем изучение механизмов повреждения нейронов было дополнено использованием флуоресцентных белков, что позволило впервые зарегистрировать изменения цитозольного и митохондриального pH, перекиси водорода, АТФ в индивидуальных нейронах [22]. Использование флуоресцентного сенсора на АТФ позволило впервые установить, что, в отличие от постнатальных нейронов, где синтез АТФ осуществляется в митохондриях в результате окислительного фосфорилирования, в пренатальных нейронах синтез АТФ происходит в цитозоле нейронов только за счёт гликолиза [26–28]. В 2001 г. в состав лаборатории были включены врачи-генетики и специалисты по молекулярной биологии и генетике, лаборатория была преобразована в лабораторию мембранологии с группой генетических исследований. Фактически в Институте педиатрии была создана собственная медико-генетическая служба для проведения молекулярно-генетической диагностики моногенных и мультифакторных заболеваний у детей, выполнения молекулярных цитогенетических исследований [29].

Таким образом, творческая деятельность учёных Института педиатрии способствовала созданию современной системы охраны здоровья детей и обеспечивает

решение приоритетных проблем педиатрии в гармоничном соединении фундаментальных и прикладных исследований с оказанием высокотехнологичной медицинской помощи детям.

Литература

(п.п. 1–3; 7; 20–28 см. References)

4. Баканов М.И. Состояние системы циклических нуклеотидов у здоровых детей в возрастном аспекте. *Российский педиатрический журнал*. 1999; 2(2): 28–30.
5. Баканов М.И. *Клиническая биохимия – педиатрической науке и практике*. Актовая речь. М.; 2009.
6. Смирнов И.Е. *Биологически активные соединения и патологический процесс*. Актовая речь. М.; 2003.
8. Панченко Е.П., Смирнов И.Е., Зябкина А.Г., Янус В.М., Грацианский Н.А. Тромбоксан и простаглицлин у больных стенокардией при индуцированной и спонтанной ишемии миокарда. *Бюллетень ВКНЦ АМН СССР*. 1986; 9(1): 73–9.
9. Бунин Ю.А., Асымбекова Э.У., Савченко А.П., Смирнов И.Е., Зябкина А.Г., Сметнев А.С. Влияние ритмилена и аллапинина на содержание простаглицлинов и циклических нуклеотидов у больных с нарушениями ритма сердца. *Кардиология*. 1987; 27(11): 63–8.
10. Тернова Т.И., Смирнов И.Е., Дворяковская Г.М., Иванов А.П., Юхансоо Т.П., Зябкина А.Г. Изменения кровообращения и динамика содержания эндогенных простаглицлинов при атриовентрикулярных блокадах II–III степени у детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1988; 33(3): 17–22.
11. Студеникин М.Я., Смирнов И.Е., Паунова С.С., Кучеренко А.Г. Биологически активные соединения в механизмах формирования рефлюкс-нефропатии у детей. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008; (12): 4–10.
12. Михайлова З.М. *Проблемы иммунологии в педиатрии*. Актовая речь. М.; 1982.
13. Катосова Л.К. *Проблемы микробиологии в педиатрии*. Актовая речь. М.; 2001.
14. НМИЦ здоровья детей. *Летопись ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России*. М.: Полиграфист и издатель; 2020.
15. Торубарова Н.А. *Кровь в патологии и патология крови*. Актовая речь. М.; 2004.
16. Альбицкий В.Ю., ред. *Научный центр здоровья детей 1763–2016 гг. Доктора наук: биографический словарь*. М.: ПедиатрЪ; 2016.
17. Фисенко А.П., ред. *Инфекция SARS-CoV-2 у детей (опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России)*. М.; 2022.
18. Студеникин М.Я., Халлман Н., ред. *Гипоксия плода и новорождённого*. М.: Медицина; 1984.
19. Студеникин М.Я., Эгерс Г., ред. *Перинатальная патология*. М.: Медицина; 1984.
29. Фисенко А.П. Охрана здоровья детей в России: история и задачи Десятилетия детства (к 255-летию государственной системы охраны здоровья детей). *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(5): 260–7. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-5-260-265>

References

1. Schimke I. Quality and timeliness in medical laboratory testing. *Anal. Bioanal. Chem.* 2009; 393(5): 1499–504. <http://doi.org/10.1007/s00216-008-2349-5>
2. Bhagwat S., Pai S.A. Medical ethics in laboratory medicine: A review, with an oath for pathologists. *Indian J. Med. Ethics.* 2020; 5(1): 39–44. <http://doi.org/10.20529/IJME.2020.02>
3. Wu L.F., Zhuang G.H., Hu Q.L., Zhang L., Luo Z.M., Lv Y.J., et al. Using information technology to optimize the identification process for outpatients having blood drawn and improve patient satisfaction. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2022; 22(1): 61. <http://doi.org/10.1186/s12911-022-01799-5>
4. Bakanov M.I. The state of the cyclic nucleotide system in healthy children in the age aspect. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 1999; 2(2): 28–30. (in Russian)
5. Bakanov M.I. *Clinical Biochemistry – Pediatric Science and Practice. Assembly Speech [Klinicheskaya biokhimiya – pediatricheskoy nauke i praktike. Aktovaya rech']*. Moscow; 2009. (in Russian)

6. Smirnov I.E. *Biologically Active Compounds and the Pathological Process. Assembly Speech [Biologicheski aktivnye soedineniya i patologicheskiy protsess. Aktovaya rech']*. Moscow; 2003. (in Russian)
7. Smirnov I.E., Markov Kh.M. Prostaglandins and the heart in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1982; 60(Suppl.1): 382–7.
8. Panchenko E.P., Smirnov I.E., Ziyabkina A.G., Yanus V.M., Gratsianskiy N.A. Thromboxane and prostacyclin in patients with angina in induced and spontaneous myocardial ischemia. *Byulleten' VKNTs AMN SSSR*. 1986; 9(1): 73–9. (in Russian)
9. Bunin Yu.A., Asymbekova E.U., Savchenko A.P., Smirnov I.E., Ziyabkina A.G., Smetnev A.S. The effect of rhythmlyne and allapinin on the content of prostanoids and cyclic nucleotides in patients with cardiac arrhythmias. *Kardiologiya*. 1987; 27(11): 63–8. (in Russian)
10. Ternova T.I., Smirnov I.E., Dvoryakovskaya G.M., Ivanov A.P., Yukhansoo T.P., Ziyabkina A.G. Changes in blood circulation and dynamics of endogenous prostanoids in atrioventricular blockades of II-III degree in children. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1988; 33(3): 17–22. (in Russian)
11. Studenikin M.Ya., Smirnov I.E., Paunova S.S., Kucherenko A.G. Biologically active compounds in the mechanisms of reflux nephropathy formation in children. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2008; (12): 4–10. (in Russian)
12. Mikhaylova Z.M. *Problems of Immunology in Pediatrics. Assembly Speech [Problemy immunologii v pediatrii. Aktovaya rech']*. Moscow; 1982. (In Russian)
13. Katosova L.K. *Problems of Microbiology in Pediatrics. Assembly Speech [Problemy mikrobiologii v pediatrii. Aktovaya rech']*. Moscow; 2001. (in Russian)
14. National Medical Research Center for Children's Health. *Chronicle of the Federal State University «NMIC of Children's Health» of the Ministry of Health of Russia [NMITS zdorov'ya detey. Letopis' FGau «NMITS zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii]*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2020. (in Russian)
15. Torubarova N.A. *Blood in Pathology and Pathology of Blood. Assembly Speech [Krov' v patologii i patologiya krovi. Aktovaya rech']*. Moscow; 2004. (in Russian)
16. Al'bitskiy V.Yu., ed. *Scientific Center for Children's Health 1763–2016 Doctors of Sciences: Biographical Dictionary [Nauchnyy tsentr zdorov'ya detey 1763–2016 gg. Doktora nauk: biograficheskiy slovar']*. Moscow: Pediatr'; 2016. (in Russian)
17. Fisenko A.P., ed. *Infection of SARS-CoV-2 in Children (Experience of FSAU “NMIC for Children's Health” of the Ministry of Health of Russia) [Infektsiya SARS-CoV-2 u detey (opyt FGau «NMITS zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii)]*. Moscow; 2022. (in Russian)
18. Studenikin M.Ya., Khalman N., eds. *Hypoxia of the Fetus and Newborn [Gipoksiya ploda i novorozhdennoy]*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
19. Studenikin M.Ya., Eggers G., eds. *Perinatal Pathology [Perinatal'naya patologiya]*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
20. Storozhevskiy T.P., Sorokina E.G., Vabnitz A.V., Senilova Y.E., Tukhatova G.R., Pinelis V.G. Na⁺/Ca²⁺ exchange and regulation of cytoplasmic concentration of calcium in rat cerebellar neurons treated with glutamate. *Biochemistry (Mosc.)*. 2007; 72(7): 750–9. <http://doi.org/10.1134/s0006297907070097>
21. Safina D.R., Surin A.M., Pinelis V.G., Kostrov S.V. Effect of neurotrophin-3 precursor on glutamate-induced calcium homeostasis deregulation in rat cerebellum granule cells. *J. Neurosci. Res.* 2015; 93(12): 1865–73. <http://doi.org/10.1002/jnr.23667>
22. Surin A.M., Gorbacheva L.R., Savinkova I.G., Sharipov R.R., Khodorov B.I., Pinelis V.G. Study on ATP concentration changes in cytosol of individual cultured neurons during glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis. *Biochemistry (Mosc.)*. 2014; 79(2): 146–57. <http://doi.org/10.1134/S0006297914020084>
23. Surin A.M., Khiroug S., Gorbacheva L.R., Khodorov B.I., Pinelis V.G., Leonard Khiroug L. Comparative analysis of cytosolic and mitochondrial ATP synthesis in embryonic and postnatal hippocampal neuronal cultures. *Front. Mol. Neurosci.* 2013; 5: 102. <http://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00102>
24. Modesti L., Danese A., Angela Maria Vitto V., Ramaccini D., Aguiari G., Gafà R., et al. Mitochondrial Ca²⁺ signaling in health, disease and therapy. *Cells*. 2021; 10(6): 1317. <http://doi.org/10.3390/cells10061317>
25. Gorbacheva L., Strukova S., Pinelis V., Ishiwata S., Stricker R., Reiser G. NF-κB-dependent and -independent pathways in the protective effects of activated protein C in hippocampal and cortical neurons at excitotoxicity. *Neurochem. Int.* 2013; 63(2): 101–11. <http://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.05.008>
26. Barros L.F., Ruminot I., San Martín A., Lerchundi R., Fernández-Moncada I., Baeza-Lehnert F. Aerobic glycolysis in the brain: Warburg and Crabtree contra Pasteur. *Neurochem. Res.* 2021; 46(1): 15–22. <http://doi.org/10.1007/s11064-020-02964-w>
27. Krasil'nikova I., Surin A., Sorokina E., Fisenko A., Boyarkin D., Balyasin M., et al. Insulin protects cortical neurons against glutamate excitotoxicity. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 1027. <http://doi.org/10.3389/fnins.2019.01027>
28. Galiakberova A.A., Surin A.M., Bakaeva Z.V., Sharipov R.R., Zhang D., Dorovskoy D.A., et al. iPSC-derived human neurons with GCaMP6s expression allow in vitro study of neurophysiological responses to neurochemicals. *Neurochem. Res.* 2022; 47(4): 952–66. <http://doi.org/10.1007/s11064-021-03497-6>
29. Fisenko A.P. Children's health in Russia: History and tasks of the decade of childhood (to the 25th anniversary of the state system of child health). *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2018; 21(5): 260–7. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-5-260-265> (in Russian)

Сведения об авторах:

Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., начальник методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, smirnov@nczd.ru

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022
УДК 616-053.2

Радыгина Т.В.¹, Илларионов А.С.², Петричук С.В.¹, Купцова Д.Г.¹, Курбатова О.В.¹, Фисенко А.П.¹,
Потапов А.С.^{1,2}, Семикина Е.Л.^{1,2}, Анушенко А.О.¹

Использование лекарственного мониторинга инфликсимаба и адалимумаба для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Введение. Ингибиторы провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (ФНО) — искусственно синтезированные молекулы, способные ингибировать активность ФНО и тем самым влиять на симптомы ряда заболеваний. Способность ингибировать ФНО имеют моноклональные антитела, такие как инфликсимаб и адалимумаб, а также гибридные белки, например, этанерцепт. Показана эффективность применения блокаторов ФНО у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Однако 20–40% больных ВЗК не отвечают на индукционную терапию, а у 10–30% пациентов наблюдается потеря эффекта к 1 году терапии.

Цель работы: определить информативность терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для оптимизации лечения блокаторами ФНО инфликсимабом (IFX) и адалимумабом (ADA) у детей с ВЗК.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 140 больных ВЗК в возрасте 3,4–18,0 лет. Из них 74 ребёнка получали лечение IFX; 66 — ADA. Остаточный уровень IFX и ADA в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Результаты. Уровни IFX менее 3 мкг/мл были выявлены в 64% случаев, ADA менее 5 мкг/мл — в 46%. Остаточные концентрации IFX и ADA в крови больных в состоянии ремиссии существенно превышали их уровни в крови детей при обострении ВЗК. Выявлена значимая обратная зависимость между остаточным уровнем IFX ($r = -0,68$, $p = 0,000$) и ADA ($r = -0,31$, $p = 0,000$) и числом дней после введения препаратов. Антитела к IFX были обнаружены у 27,3% больных с обострением, и у 5,8% в ремиссии ($p < 0,001$). Антитела к ADA у детей с ВЗК обнаружены у 4 пациентов с низкой концентрацией препарата ($2,57 \pm 0,45$ мкг/мл) в сыворотке крови в состоянии обострения. Установлено, что у больных на анти-ФНО-терапии при эмпирическом подборе дозы остаточный уровень ниже, чем у детей, которым коррекция дозы проводилась с учётом остаточной концентрации препаратов.

Заключение. Использование ТЛМ блокаторов ФНО в сочетании с определением антител к препаратам позволяет существенно увеличить эффективность терапии детей с ВЗК.

Ключевые слова: дети; воспалительные заболевания кишечника; инфликсимаб; адалимумаб; ингибиторы ФНО; остаточный уровень

Для цитирования: Радыгина Т.В., Илларионов А.С., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Фисенко А.П., Потапов А.С., Семикина Е.Л., Анушенко А.О. Использование лекарственного мониторинга инфликсимаба и адалимумаба для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 313–320. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-313-320>

Для корреспонденции: Радыгина Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинко-диагностической лаб. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tvradigina@mail.ru

Участие авторов: Радыгина Т.В., Илларионов А.С., Петричук С.В., Потапов А.С. — концепция и дизайн исследования; Радыгина Т.В., Илларионов А.С., Купцова Д.Г., Семикина Е.Л., Анушенко А.О., Курбатова О.В. — сбор и обработка материала; Радыгина Т.В. — написание текста; Потапов А.С., Фисенко А.П. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Минздрава России, № АААА-А19-119013090093-2.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Поступила 16.09.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Tatiana V. Radygina¹, Alexey S. Illarionov², Svetlana V. Petrichuk¹, Darya G. Kuptsova¹, Olga V. Kurbatova¹,
Andrey P. Fisenko¹, Alexander S. Potapov^{1,2}, Elena L. Semikina¹, Anton O. Anushenko¹

The use of drug monitoring of infliximab and adalimumab to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases in children

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. The effectiveness of the use of TNF inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) has been shown. 20–40% of patients are known to fail to respond to received therapy, and 10–30% of patients experience a loss of effect by the year of therapy. **Objective** is to evaluate the information content of therapeutic drug monitoring (TDM) for effective treatment with TNF blockers (infliximab — IFX, adalimumab — ADA) in IBD children.

Materials and methods. There were examined seventy four children on IFX therapy including 66 children on ADA therapy. The age of the children ranged from 3.4 to 18 years. Residual levels of IFX and ADA were determined using a lateral flow immunoassay. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0, SPSS 16 software. Differences between groups were assessed using the nonparametric Mann–Whitney U test.

Results. IFX levels (less than 3 µg/ml) were detected in 64% of cases, ADA (less than 5 µg/ml) in 21% of cases. The residual level of IFX and ADA in remission significantly exceeded the level of drugs in groups of children in exacerbation. An inverse relationship was observed between the residual level of IFX ($r = -0.68, p = 0.000$) and ADA ($r = -0.31, p = 0.000$) and the number of days after drug administration. Anti-IFX antibodies were found in 27.3% in the exacerbation group and in 5.8% in remission ($p < 0.001$). Antibodies to ADA in children with IBD were found in 4 patients with a low concentration of the drug (2.57 ± 0.45 µg/ml) in the serum in a state of exacerbation. In patients on anti-TNF therapy, empirical dose selection revealed a residual level lower than in children in whom dose adjustment was carried out taking into account the residual concentration of drugs.

Conclusion. The use of TDM TNF blockers in combination with the determination of antibodies to drugs can significantly increase the effectiveness of therapy in IBD children.

Keywords: children; IBD; infliximab; adalimumab; TNF inhibitors

For citation: Radygina T.V., Illarionov A.S., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Fisenko A.P., Potapov A.S., Semikina E.L., Anushenko A.O. The use of drug monitoring of infliximab and adalimumab to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 313–320. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-313-320>

For correspondence: Tatiana V. Radygina, MD, PhD., Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, tvradygina@mail.ru

Contribution: Radygina T.V., Illarionov A.S., Petrichuk S.V. — research concept and design of the study; Radygina T.V., Illarionov A.S., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Potapov A.S., Anushenko A.O., Kurbatova O.V. — collection and processing of material; Radygina T.V. — text writing; Potapov A.S., Fisenko A.P. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ethics approval. The study protocol was approved by the local ethics committee. The patients' parents gave written voluntary informed consent to participate in the study.

Information about the authors:

Radygina T.V., <https://orcid.org/0000-0003-4704-6885>
Illarionov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4070-8874>
Petrichuk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>
Kuptsova D.G., <https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>
Kurbatova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-9213-5281>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>
Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>
Anushenko A.O., <https://orcid.org/0000-0002-1549-2728>

Acknowledgment. The study was carried out on state assignment of the Ministry of Health of Russia, number AAA-A-19-119013090093-2.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: September 16, 2022

Accepted: September 20, 2022

Published: October 31, 2022

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к иммунопатологическим заболеваниям с хроническим прогрессирующим воспалительно-деструктивным поражением желудочно-кишечного тракта [1]. К ВЗК относят болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и недифференцированный колит [2, 3]. Распространённость ВЗК в России увеличилась практически в 3 раза с 2014 по 2020 г.: с 6 случаев до 17 на 100 тыс. населения [4]. Дебют заболевания в 20–30% случаев прихо-

дится на детский возраст [5]. Считается, что ВЗК возникает при сочетании нескольких неблагоприятных факторов, включающих генетическую предрасположенность, нарушения микробиоты кишечника и иммунной системы, неблагоприятные воздействия факторов окружающей среды [6]. Основным дефектом иммунной системы, приводящим к клиническим проявлениям ВЗК, являются нарушения распознавания бактериальных паттернов дендритными клетками и запуск провоспалительных реакций, приводящих, в частности, к избыточной продукции провоспалительного фактора некроза опухоли (ФНО) [6].

В 1998 г. впервые для лечения взрослых пациентов с ВЗК был применён инфликсимаб (IFX) — химерное моноклональное антитело против ФНО. В России IFX разрешён к применению у детей с ВЗК с 2006 г. Адалimumаб (ADA) — гуманизированное моноклональное антитело против ФНО — используется с 2012 г. для лечения детей с БК, с 2021 г. — детей с ЯК. Терапия ингибиторами ФНО показана для детей старше 6 лет при среднетяжёлом и тяжёлом течении ВЗК, при неадекватном ответе на традиционную терапию и/или её непереносимости, а также при противопоказаниях к ней (при ЯК применение ADA разрешено с 5 лет) [7, 8]. В некоторых случаях возможно назначение ингибиторов ФНО детям младше 6 лет.

Разработаны международные и российские рекомендации по использованию блокаторов ФНО у детей с ВЗК [8–10]. IFX рекомендовано назначать в дозе 5 мг/кг (индукционный курс — 0, 2 и 6-я недели с последующим введением по 5 мг/кг каждые 8 нед в качестве поддерживающей терапии) для лечения как БК, так и ЯК. ADA рекомендовано назначать по схеме: индукционная доза на 0 и 2-й неделях 160 мг и 80 мг при массе тела ≥ 40 кг или 80 мг и 40 мг при массе тела < 40 кг, далее поддерживающая терапия по 40 мг 1 раз в 2 нед. Ретроспективное когортное исследование у взрослых пациентов с БК не выявило различий в достижении клинического ответа на лечение через 1 и 2 года наблюдения у пациентов, получавших IFX и ADA [7]. В то же время у детей с ЯК рекомендовано назначать IFX в качестве препарата первой линии биологической терапии. ADA же рекомендовано применять у пациентов с потерей ответа на IFX или с его непереносимостью [11].

Несмотря на доказанную эффективность ингибиторов ФНО, необходимо отметить, что 20–40% пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, не отвечали на индукционную терапию, а у 10–30% пациентов наблюдалась потеря эффекта к году терапии блокаторами ФНО [12, 13]. В связи с этим актуальным является поиск предикторных маркеров эффективности лечения для своевременной коррекции терапии детей с ВЗК.

В последние годы активно используется терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ингибиторов ФНО. Использование ТЛМ блокаторов ФНО у взрослых пациентов с ВЗК улучшает клинические результаты, в том числе отдалённые [14–16]. Адекватный терапевтический уровень блокаторов ФНО у взрослых пациентов с ВЗК, полученный во время индукционного курса, коррелирует с эффективностью к году терапии [17, 18].

Ранее нами установлено, что при сопоставлении данных определения остаточного уровня IFX и ADA в сыворотке крови у детей с ВЗК выявлена тесная значимая корреляция между определением твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA) (методом накопления — 80 тестов) и экспресс-тестами (индивидуально для одного пациента) [19, 20]. Использование экспресс-тестов позволяет существенно ускорить получение результатов определения остаточного уровня препаратов. До сих пор ведутся споры о сроках и стратегиях проведения ТЛМ. ТЛМ блокаторов ФНО рекомендуется проводить перед очередной плановой инфузией препарата для оценки ответа на анти-ФНО-терапию, а также для определения необходимости увеличения дозы или перехода на другой биологический препарат [21].

У пациентов с ВЗК лечение блокаторами ФНО может привести к иммуногенности и образованию антилекарственных антител [22, 23]. Известно, что они связаны со снижением вплоть до неопределяемого уровня препарата в сыворотке крови и, как следствие, с обострением заболевания, в том числе с отсутствием заживления слизистой оболочки кишечника и прогрессированием ВЗК у взрослых [24]. Работы по анализу остаточного уровня блокаторов ФНО у детей активно проводятся с использованием разных технологий [25–30]. В связи с этим **целью** нашей работы явилось определение информативности ТЛМ для оптимизации лечения блокаторами ФНО (IFX, ADA) у детей с ВЗК.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 140 больных ВЗК. Лечение IFX получали 74 ребёнка (38 пациентов с ЯК и 36 — с БК); лечение ADA — 66 детей (31 больной с ЯК и 35 — с БК). Для всех пациентов, получавших лечение IFX и ADA, до 6 лет было получено информированное добровольное согласие родителей и детей старше 14 лет при использовании диагностики off-label. Все исследования были одобрены независимым локальным этическим комитетом.

Возраст (медиана) детей, получавших IFX, на момент обследования с БК составил 14,8 [5,0; 18,0] года, с ЯК — 11,1 [3,4; 18,0]. Длительность терапии при БК составила 66,1 [21; 125] нед, при ЯК — 51,7 [17; 111,1]. Индукционный курс IFX проводили по стандартной схеме, в дозе 5 мг/кг на инфузию, поддерживающая терапия выполнялась со стандартным 8-недельным или сокращённым до 6 нед интервалом в дозе 5–10 мг/кг на введение. Комбинированную терапию с азатиоприном (AZA) получали 82% пациентов.

Возраст детей, получавших ADA на момент обследования, для детей с БК составил 15,7 [13; 16,9] года, с ЯК — 13,9 [11,2; 15,5]. Длительность терапии ADA у детей с БК составила 52,6 [27; 158,9] нед, с ЯК — 56,8 [23,4; 108,4]. Среди пациентов, получавших ADA, 31% с БК и 51% с ЯК имели массу тела < 40 кг. Комбинированную терапию ADA с AZA получали 38% пациентов. До начала терапии ADA 36% пациентов получали IFX, из них 19% были переведены на терапию ADA из-за непереносимости IFX, а остальные — из-за неэффективности IFX. Индукционный курс проводился по схеме 160 или 80 мг ADA на 1-е введение у пациентов с массой тела выше и ниже 40 кг соответственно, 80 мг и 40 мг — на 2-е введение через 2 нед после 1-го. В ходе поддерживающего курса терапия выполнялась в дозе 40 мг на введение со стандартным интервалом 2 нед или сокращённым — 1 раз в неделю.

Клиническую активность заболевания при БК оценивали с помощью педиатрического индекса активности БК (Pediatric Crohn's Disease Activity Index — PCDAI), а при ЯК — педиатрического индекса активности ЯК (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index — PUCAI). У наблюдаемых детей индекс PUCAI находился в пределах от 0 до 50, а индекс PCDAI — от 0 до 65. Значения индексов менее 10 баллов соответствовали клинической ремиссии. В состоянии ремиссии на терапии IFX был 31 пациент, на терапии ADA — 34 пациента, в обострении на терапии IFX — 43 пациента, в обострении на терапии ADA — 32 пациента.

Всем детям был проведен анализ остаточного уровня IFX и ADA после индукционного курса и через год после начала терапии с помощью экспресс-тестов «Quantum Blue Infiximab» и «Quantum Blue Adalimumab» («Buhlmann»). Терапевтическими значениями остаточного уровня поддерживающего курса для указанных аналитических тест-систем являются диапазоны 3–7 мкг/мл для IFX и 5–12 мкг/мл для ADA. Мониторинг остаточного уровня названных блокаторов ФНО у детей осуществлялся проактивно (перед очередной инфузией в указанные сроки) или реактивно (в период обострения заболевания).

Уровень антител к препаратам в сыворотке крови по окончании индукционного курса терапии, в динамике через 1 год терапии и более 1 года терапии определяли твердофазным иммуноферментным анализом с использованием наборов «Shikari Quantitative Determination of Antibodies to Infiximab» и «Shikari Qualitative Antibodies to Adalimumab» («Matriks Biotech»).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы «Statistica v. 10.0» («StatSoft Inc.»). Значимость различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ диагностической и прогностической значимости показателей, а также уровня пороговых значений выполняли с помощью ROC-анализа с использованием программы «SPSS 16».

Результаты

Анализ остаточного уровня IFX и ADA после индукционного курса

Остаточный уровень IFX по окончании индукционного курса у детей с БК составил 4,73 [1,28; 7,0] мкг/мл, у детей с ЯК — 2,01 [1,0; 9,39] мкг/мл, при этом существенных различий между пациентами с БК и ЯК не выявлено ($p < 0,526$). У детей с БК остаточный уровень ADA составил 14,9 [5,7; 15,2] мкг/мл, у детей с ЯК — 12,7 [4,7; 19] мкг/мл, при этом различий также не выявлено.

Определение остаточного уровня IFX и ADA в период поддерживающего курса

Субтерапевтические уровни IFX (менее 3 мкг/мл) выявлены у 64% пациентов, а для больных на лечении ADA (менее 5 мкг/мл) — у 46%. Во время поддерживающего курса у детей с ВЗК остаточный уровень IFX и ADA в состоянии ремиссии существенно превышал концентрации препаратов у больных в состоянии обострения (табл. 1).

В состоянии обострения низкие остаточные концентрации наблюдались у 77% больных на терапии IFX и у 40% детей на ADA. Частота встречаемости низкого оста-

точного уровня препаратов у пациентов в обострении была существенно выше, чем у больных в состоянии ремиссии, как для IFX (48% пациентов), так и для ADA (3% пациентов). Установлено, что остаточный уровень IFX во время поддерживающего курса у пациентов с БК (3,75 [1,83; 6,08] мкг/мл) значительно ($p = 0,045$) превышал его концентрацию у детей с ЯК (2,36 [0,4; 5,20] мкг/мл). В то же время остаточный уровень ADA во время поддерживающего курса существенно не отличался ($p = 0,678$) у больных с БК и ЯК, составляя, соответственно: 11,2 [5,6; 15,2] и 11,7 [7,1; 15,2] мкг/мл. Установлена обратная зависимость между остаточным уровнем препарата и числом дней после введения во время поддерживающего курса как для IFX, так и для ADA ($r = -0,68$, $p = 0,000$; $r = -0,31$, $p = 0,000$) соответственно (рис. 1).

Анализ уровней антител к блокаторам ФНО

Антитела к IFX были обнаружены в 28% случаях у пациентов с ВЗК, при этом остаточный уровень препарата у этих пациентов был достаточно низким и составил 0,53 [0,25; 2,44] мкг/мл. Антитела к IFX были обнаружены у 18 (27,3%) пациентов с обострением, и у 3 (5,80%) пациентов в ремиссии ($p < 0,001$). Остаточный уровень IFX у больных с АЛА в состоянии ремиссии был выше 7 мкг/мл, в то время как у детей в состоянии обострения — ниже терапевтического уровня (0,39 [0,12; 2,04] мкг/мл). Антитела к ADA у детей с ВЗК были обнаружены только у 4 пациентов с низким остаточным уровнем препарата в состоянии обострения ($2,57 \pm 0,45$ мкг/мл).

Определение «cut-off» остаточной концентрации IFX

ROC-анализ результатов остаточного уровня IFX у пациентов с ВЗК после проведения индукционного курса (перед первой поддерживающей инфузией) показал хорошее качество разделительной модели ($AUC = 0,86$) для состояний обострение–ремиссия, при этом оптимальным «cut-off» является уровень 3 мкг/мл; чувствительность (Sn) — 75%; специфичность (Sp) — 79%. Получено также хорошее качество прогностической модели для достижения клинической ремиссии к году терапии ($AUC = 0,83$) по результатам для остаточного уровня IFX перед первой поддерживающей инфузией. Показатель «cut-off» остаточного уровня IFX на 14-й неделе, ассоциированный с наличием клинической ремиссии через 1 год терапии, составил 4,7 мкг/мл.

В результате ROC-анализа остаточного уровня IFX у пациентов с БК и ЯК в период поддерживающего курса получено хорошее качество разделительной модели для состояний обострение–ремиссия для детей как с БК ($AUC = 0,812$), так и с ЯК ($AUC = 0,851$) (рис. 2).

Таблица 1 / Table 1

Остаточный уровень блокаторов ФНО в период поддерживающего курса у детей с ВЗК
Residual level of TNF blockers during the maintenance course in IBD children

Препарат Preparation	Клиническое обострение, мкг/мл Clinical exacerbation, µg/ml	Клиническая ремиссия, мкг/мл Clinical remission, µg/ml	Уровень значимости различий Confidence level
IFX	0.67 [0.36; 2.54]	3.07 [1.05; 5.78]	0.002
ADA	5.85 [3.39; 9.70]	13.25 [10.3; 15.70]	0.000

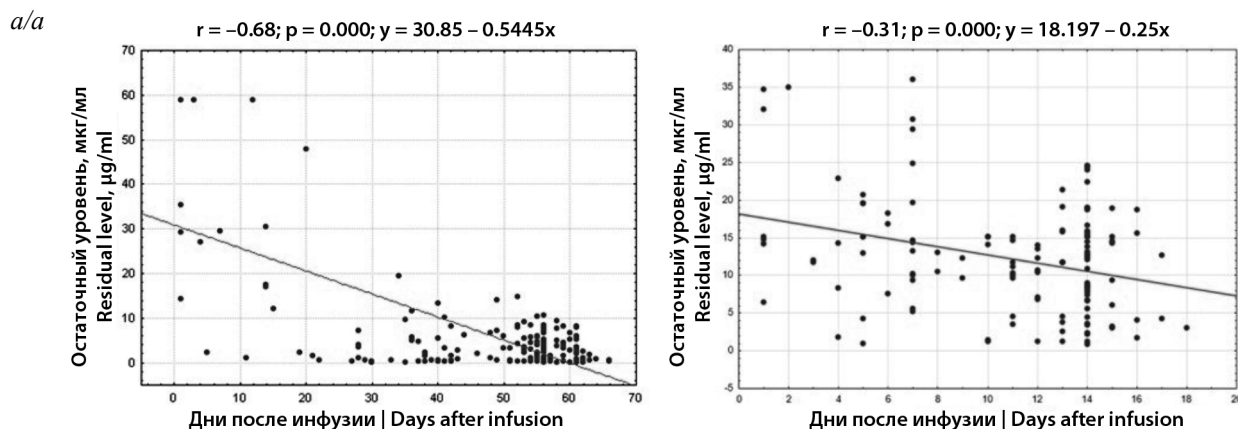


Рис. 1. Зависимость концентрации блокаторов ФНО IFX (а) и ADA (б) в сыворотке крови пациентов с ВЗК от количества дней после введения препаратов.

Fig. 1. Dependence of the concentration of TNF blockers in the blood serum in IBD patients on the days number after drug administration: a — for infliximab; b — for adalimumab.

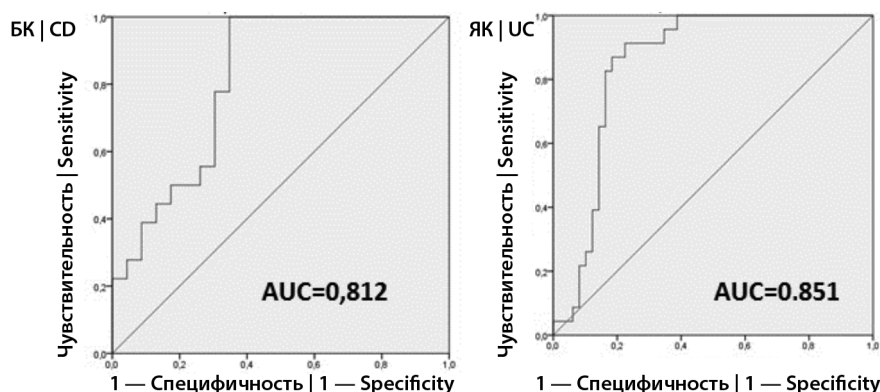


Рис. 2. ROC-кривые остаточного уровня IFX для пациентов с БК и ЯК на поддерживающем курсе для состояний обострение–ремиссия.

Fig. 2. ROC-curves of the residual level of IFX in Chron disease (CD) and Ulcerative colitis (UC) patients on a maintenance course during exacerbations and remissions.

При БК уровень «cut-off» остаточного уровня IFX составил 3,7 мкг/мл (Sn — 72%; Sp — 70%). При уровне ниже 2,8 мкг/мл (Sn — 100%; Sp — 65%) наиболее вероятным является клиническое обострение заболевания, а при уровне выше 4,9 мкг/мл (Sn — 54%; Sp — 83%) можно прогнозировать клиническую ремиссию. При ЯК уровень «cut-off» остаточного уровня IFX при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности составил 3,4 мкг/мл (Sn — 83%; Sp — 82%). Остаточный уровень IFX ниже 2,9 мкг/мл (Sn — 91%; Sp — 78%) соответствует обострению заболевания, а при уровне выше 4,5 мкг/мл (Sn — 65%; Sp — 86%) можно прогнозировать состояние клинической ремиссии.

Определение «cut-off» остаточной концентрации ADA

Для пациентов, находящихся на терапии ADA, оценивали состояние не только клинической, но и эндоскопической ремиссии. При проведении ROC-анализа получено хорошее качество разделительной модели состояний обострение–ремиссия для клинической ремиссии у детей с БК (AUC = 0,890) и ЯК (AUC = 0,845), а также для эндоскопической ремиссии у пациентов с БК (AUC = 0,871) и ЯК (AUC = 0,821). Определение уровней «cut-off» оста-

точной концентрации ADA выявило более высокие значения для достижения эндоскопической ремиссии, чем для клинической ремиссии у детей с БК и ЯК (табл. 2). Кроме того, при ЯК полученные значения превышали уровни показателей при БК. При этом для детей с массой тела < 40 кг уровни «cut-off» для изученных состояний как для БК, так и для ЯК были выше (табл. 2).

Применение ТЛМ IFX для оптимизации терапии у детей с ВЗК

Проактивный ТЛМ IFX после индукционного курса терапии выявил низкий остаточный уровень препарата и отсутствие эффекта у 8 (22,9%) детей, которым была проведена замена на другой биологический препарат. Анализ показателей остаточного уровня у пациентов с ВЗК (74 пациента) на поддерживающей терапии IFX показал, что 40 (54%) пациентам потребовалась коррекция терапии. В 45% случаев причиной коррекции был недостаточный уровень блокатора ФНО в сыворотке. У большинства пациентов увеличение дозы препарата, изменение интервала введения привело к положительному эффекту. В 27,5% случаев потребовалась смена препарата (табл. 3).

Таблица 2 / Table 2

Уровень «cut-off» ADA для различных состояний у детей с БК и ЯК
Cut-off ADA levels in various conditions in CD and UC children

Состояние, диагноз, масса тела State, diagnosis, body mass	«Cut-off» ADA, мкг/мл µg/ml	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
БК CD			
Клиническая ремиссия у детей с массой тела: Clinical remission in children weighing:			
≥40 кг kg	8.1	100	76
< 40 кг kg	13.1	86	75
Эндоскопическая ремиссия у детей с массой тела: Endoscopic remission in children with body mass:			
≥40 кг kg	10.5	100	67
< 40 кг kg	14.2	75	71
ЯК UC			
Клиническая ремиссия у детей с массой тела: Clinical remission in children weighing:			
≥40 кг kg	11.1	75	71
< 40 кг kg	11.8	86	80
Эндоскопическая ремиссия у детей с массой тела: Endoscopic remission in children with body mass:			
≥40 кг kg	11.9	83	69
< 40 кг kg	13.1	100	100

Таблица 3 / Table 3

Коррекция терапии у пациентов с ВЗК, находящихся на IFX, во время поддерживающего курса
Adjustment of therapy in IBD patients on IFX during maintenance

Причина коррекции Reason for correction	Число больных Number of patients	Коррекция Correction
Отсутствие ремиссии (низкий остаточный уровень IFX при отсутствии антител к IFX) No remission (low residual IFX level in the absence of anti-IFX antibodies)	4 (10%)	Сокращён интервал введения IFX Shortened IFX injection interval
	3 (7.5%)	Эскалация дозы IFX Escalation of IFX dose
	5 (12.5%)	Эскалации дозы IFX и сокращение интервала введения препарата Escalation of IFX dose and shortening the dosing interval
	6 (15%)	Эскалация дозы IFX и сокращение интервала без эффекта с последующим «переключением» на другой биологический препарат Escalation of IFX dose and reduction of the interval without effect, followed by «switching» to another biologic preparation
Отсутствие ремиссии (нормальный остаточный уровень IFX) No remission (normal residual IFX)	3 (7.5%)	Добавлены глюкокортикостероиды и/или AZA Added glucocorticosteroids and/or AZA
Отсутствие ремиссии (низкий остаточный уровень IFX и наличие антител к IFX) No remission (low residual IFX and presence of anti-IFX antibodies)	4 (10%)	Эскалация дозы IFX с положительным эффектом Escalation of IFX dose with positive effect
	5 (12.5%)	Эскалация дозы IFX без эффекта с последующим «переключением» на другой биологический препарат Escalation of IFX dose without effect followed by «switching» to another biologic
Ремиссия (высокий остаточный уровень IFX) Remission (high residual IFX level)	2 (5%)	Расширение интервала введения IFX и/или снижение дозы препарата Extension of the interval of IFX administration and/or dose reduction of the drug

У 16 больных, получавших IFX, ТЛМ проводился реактивно (при обострении заболевания): 12 (75%) пациентам потребовалась смена терапии в связи с неэффективностью, а у 4 (31%) больных была проведена коррекция дозы IFX с последующей ремиссией. Проактивный мониторинг во время поддерживающего курса проводился 50 детям на IFX. При этом неэффективность

терапии была выявлена у 14 (58%) пациентов, а у 10 (42%) достигнута и сохранялась ремиссия на фоне лечения IFX. У пациентов на терапии IFX при эмпирическом подборе дозы определён более низкий остаточный уровень по сравнению с детьми, у которых коррекция дозы проводилась с учётом остаточной концентрации (1,9 [0; 3,4] и 3,1 [0,4; 5,8]; $p = 0,033$).

Таблица 4 | Table 4

Коррекция терапии у пациентов с ВЗК, находящихся на ADA, во время поддерживающего курса
Adjustment of therapy in IBD patients on ADA during maintenance course

Причина коррекции Reason for correction	Количество пациентов Number of patients	Коррекция Correction
Отсутствие ремиссии (нормальный остаточный уровень ADA) No remission (normal residual ADA level)	3 (13,6%)	Добавлены глюкокортикостероиды и/или AZA Added glucocorticosteroids and/or AZA
Отсутствие ремиссии (низкий остаточный уровень ADA) при отсутствии антител к ADA No remission (low residual ADA level in the absence of anti-ADA antibodies)	10 (45,5%)	Сокращение интервала введения ADA с достижением терапевтического уровня препарата и состояния ремиссии Reducing the interval of ADA administration to achieve the therapeutic level of the drug and the state of remission
	3 (13,6%)	«Переключение» на другой биологический препарат “Switching” to another biologic preparation
Отсутствие ремиссии (низкий остаточный уровень ADA) и наличие антител к ADA No remission (low residual ADA level and presence of anti-ADA antibodies)	4 (18,2%)	«Переключение» на другой биологический препарат “Switching” to another biologic preparation
Ремиссия (высокий остаточный уровень ADA) Remission (high residual ADA level)	2 (9,1%)	Расширение интервала введения ADA или снижение дозы ADA Extension of ADA interval or dose reduction of ADA

Применение ТЛМ ADA для оптимизации терапии у детей с ВЗК

У 22 (30%) детей, получавших ADA, потребовалась коррекция лечения на основании ТЛМ (табл. 4).

У 9 обследованных детей, получавших ADA, ТЛМ проводился реактивно. Из них 7 (78%) пациентам потребовалось «переключение» на другой биологический препарат в связи с неэффективностью и только у 2 (22%) пациентов после эскалации дозы ADA удалось достичь ремиссии. Проактивный мониторинг был проведен 65 пациентам. При этом неэффективность терапии отмечалась у 6 (46%) детей, а у 7 (54%) пациентов достигнута стойкая ремиссия на фоне лечения ADA. У пациентов на терапии ADA при эмпирическом подборе дозы выявлен более низкий остаточный уровень по сравнению с детьми, у которых коррекция дозы проводилась с учетом остаточной концентрации (4,1 [3,1; 15,0] и 13,6 [7,6; 15,27] мкг/мл; $p = 0,031$).

Обсуждение

С позиций персонализированной медицины схемы лечения больных должны подбираться индивидуально для достижения оптимального эффекта и во избежание системного неспецифического токсического эффекта препарата. ТЛМ является удобным инструментом в педиатрической практике для оптимизации терапии блокаторами ФНО. В нашей работе установлено, что остаточные уровни IFX и ADA в сыворотке крови больных с ВЗК в состоянии ремиссии существенно превышали остаточные концентрации блокаторов ФНО в состоянии обострения. Выявленная тесная обратная зависимость между остаточным уровнем препаратов (IFX, ADA) и числом дней после введения лекарства во время поддерживающего курса обосновывает необходимость сокращения сроков. А выявленная зависимость между остаточным уровнем и эффектом терапии определяет необходимость проведения ТЛМ перед очередной инфузией. Очевидно, что остаточные уровни IFX и ADA определяют терапевтическую стратегию, в частности, коррекцию дозы препаратов и интервалы введения ингибиторов ФНО у детей с ВЗК.

Установленные нами уровни пороговых значений концентраций остаточных уровней IFX и ADA для прогнозирования состояний обострение–ремиссия у детей с ВЗК были выше заявленных производителем границ терапевтического коридора и согласуются с европейскими рекомендациями [29–31]. Для достижения состояния ремиссии остаточный уровень IFX для пациентов с БК должен составлять не менее 4,9 мкг/мл, для ЯК — 4,5 мкг/мл. Для детей, получающих ADA, остаточный уровень препарата зависит от массы тела. Необходимо отметить, что для достижения эндоскопической ремиссии требуются большие дозы ADA, чем при клинической ремиссии. Нужно также подчеркнуть, что детям с массой тела < 40 кг требуются большие дозы по сравнению с детьми с массой тела ≥ 40 кг.

Антитела к IFX были выявлены у 28% обследованных пациентов. Наличие антител к IFX на фоне низкого остаточного уровня у детей с ВЗК потребовало переключения терапии на другой биологический препарат. При сравнении продукции антител на IFX и ADA отмечено, что детей с антителами к ADA было в 4 раза меньше, что свидетельствует о меньшей иммуногенности и, вероятно, связано с молекулярной структурой препарата.

Таким образом, использование как проактивного, так и реактивного ТЛМ блокаторов ФНО в сочетании с определением антител к этим препаратам позволяет существенно увеличить эффективность терапии детей с ВЗК, снизить частоту обострений и улучшить качество жизни больных.

Литература

(п.п. 2; 3; 5–8; 11–18; 21–31 см. References)

1. Горелов А.В., Каннер Е.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии. *Медицинский совет*. 2018; 2: 140–5. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-140-145>
4. Организация медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в РФ в 2015–2021 гг: информационный материал рабочей группы Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021; (4): 9–15
9. *Клинические рекомендации. Язвенный колит*. М.; 2021.

10. Клинические рекомендации. Болезнь Крона. М.; 2020.
19. Илларионов А.С., Потапов А.С., Петричук С.В., Фисенко А.П., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г. и др. Значение мониторинга уровня инфликсимаба и антител к нему в сыворотке крови для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 16(2): 14–21. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-14-21>
20. Илларионов А.С., Радыгина Т.В., Потапов А.С., Фисенко А.П., Купцова Д.Г., Петричук С.В. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг адалимумаба при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2021; 19(3): 14–25. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-14-25>
1. Gorelov A.V., Kanner E.V. Inflammatory bowel diseases in children: peculiarities of the disease course and therapy. *Meditsinskiy sovet*. 2018; (2): 140–5. (In Russian) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-140-145>
2. Marciel V., Levy E., Amre D., Bitton A., Sant'Anna A., Szilagy A., et al. A Cross-Sectional Study on Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease: Is There a Difference Based on Pediatric or Adult Age Grouping? *Inflammatory bowel diseases*. 2019; 25(8): 1428–41. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy4033>
3. Wilson D.C., Russell R.K. Overview of paediatric IBD. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2017; 6(26): 344–8. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.002>
4. Healthcare for patients with inflammatory bowel disease in Russian Federation in 2015–2021: information from the Healthcare Expert Advisory Board of the Social Policy Committee of the Federation Council. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2021; (4): 9–15. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/medtech2021430419>
5. Oliveira S.B., Monteiro I.M. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017; (357): j2083.
6. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016; 13(1): 13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
7. Kestens C., van Oijen M., Mulder C., van Bodegraven A., Dijkstra G., de Jong, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2013; 11(7): 826831.
8. van Rheeën P., Aloï M., Assa A., Bronsky J., Escher J., Fagerberg U., et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
9. Clinical recommendations. Ulcerative colitis [Klinicheskie rekomendatsii. Yazvennyy kolit]. 2021; 87. (In Russian)
10. Clinical recommendations. Crohn's disease [Klinicheskie rekomendatsii. Bolezнь Krona]. 2020; 115 (In Russian)
11. Turner D., Ruemmele F., Orlanski-Meyer E., Griffiths A., de Carpi J., Bronsky J., et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(2): 257–91.
12. Privitera G., Pugliese D., Rapaccini G., Gasbarrini A., Armuzzi A., Guidi L. Predictors and Early Markers of Response to Biological Therapies in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(4): 853. <https://doi.org/10.3390/jcm10040853>
13. Lopetuso L., Gerardi V., Papa V., Papa V., et al. Can we predict the efficacy of anti-TNF agents? *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18: 1973.
14. Ungar B., Levy I., Yavne Y., Yavzori M., Picard O., Fudim E., et al. Optimizing anti-TNF- α therapy: serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(4): 550–557.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.025>
15. Joosse M., Samsom J., van der Woude C., Escher J., van Gelder T. The role of therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor alpha agents in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(9): 2214–21. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000420>
16. Carman N., Mack D.R. & Benchimol E.I. Therapeutic drug monitoring in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018; 20: article18. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0623-z>
17. Turner D., Ruemmele F., Orlanski-Meyer E., Griffiths A., de Carpi J., Bronsky J., et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018; 67(2): 292–310. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002036>
18. Ungar B., Mazor Y., Weisshof R., Yanai H., Ron Y., Goren I., et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016; 43: 1293–9. <https://doi.org/10.1111/apt.13631>
19. Illarionov A.S., Potapov A.S., Petrichuk S.V., Fisenko A.P., Radygina T.V., Kuptsova D.G., et al. The importance of monitoring the level of infliximab and antibodies to it in the blood serum to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2021; 16(2): 14–21. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-14-21>
20. Illarionov A.S., Radygina T.V., Potapov A.S., Fisenko A.P., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., et al. Therapeutic drug monitoring of adalimumab in inflammatory bowel diseases in children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2021; 19(3): 14–25. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-14-25>
21. van Rheeën P., Aloï M., Assa A., Bronsky J., Escher J., Fagerberg U., et al. The medical management of paediatric crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
22. Carman N., Mack D.R., Benchimol E.I. Therapeutic drug monitoring in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2018 Apr 5; 20(5):18. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0623-z>
23. Seow C., Newman A., Irwin S., Steinhart A., Silverberg M., Greenberg G. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010; 59: 49–54. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.183095>
24. Zitomersky N.L., Atkinson B.J., Fournier K. Antibodies to infliximab are associated with lower infliximab levels and increased likelihood of surgery in pediatric IBD. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2015; 21(2): 307–14. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000284>
25. Singh N., Dubinsky M.C. Therapeutic drug monitoring in children and young adults with inflammatory bowel disease: a practical approach. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015; 11(1): 48–55.
26. Kolho K.L. Therapeutic drug monitoring and outcome of infliximab therapy in pediatric onset inflammatory bowel disease. *Front Pediatr*. 2021; 8: 623689. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.623689>
27. Kapoor A and Crowley E. Advances in therapeutic drug monitoring in biologic therapies for pediatric inflammatory bowel disease. *Front. Pediatr*. 2021; 9: 661536. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.661536>
28. Chavannes M., Gervais F., Verreault A., Deslandres C., Jantchou P. Assessment of the use of therapeutic drug monitoring of Adalimumab during maintenance therapy in children with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 11: 255–6. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.477>
29. Matar M., Shamir R., Turner D., Broide E., Weiss B., Ledder O., et al. Combination therapy of adalimumab with an immunomodulator is not more effective than adalimumab monotherapy in children with Crohn's disease: a post hoc analysis of the PAILOt randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(11): 1627–35. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz294>
30. Matar M., Shamir R., Lev-Zion R., Broide E., Weiss B., Ledder O., et al. The effect of adalimumab treatment on linear growth in children with Crohn disease: A Post-hoc analysis of the PAILOt randomized control trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(2): 237–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002728>

Сведения об авторах:

Илларионов Алексей Сергеевич, аспирант каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), sky.world2018@yandex.ru; **Петричук Светлана Валентиновна**, доктор биол. наук, проф., пл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», cito@list.ru; **Купцова Дарья Геннадьевна**, врач-клинической лаб. диагностики, мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», dg.kuptsova@gmail.com; **Курбатова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинко-диагностической лаб. диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, putintseva@mail.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), rotarov@nczd.ru; **Семикина Елена Леонидовна**, доктор мед. наук, руководитель лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), semikinaelena@yandex.ru; **Анушенко Антон Олегович**, врач гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Anoushenko@gmail.com

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.381-003.24

Гурская А.С., Наковкин О.Н., Фисенко А.П., Баязитов Р.Р., Ахмедова Д.М., Карнута И.В., Щукина А.А., Петрова Н.В., Скворцова В.А., Сулавко М.А., Екимовская Е.В.

Успешный опыт иммуносупрессивной терапии новорождённого ребёнка с врождённым хилоперитонеумом и множественными пороками развития

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Представлен уникальный клинический случай сочетания порока развития передней брюшной стенки (омфалоцеле больших размеров) и порока развития лимфатической системы (врождённый хилоперитонеум). Каждый из этих пороков может привести к летальному исходу, а сочетание их многократно увеличило риск развития неблагоприятного исхода. Использование иммуносупрессивной терапии препаратом сиролимус позволило полностью купировать хилоперитонеум, что в период новорождённости было использовано впервые. Данный клинический пример показывает, что в лечении хирургических пациентов с множественными врождёнными пороками развития необходимы мультидисциплинарный подход и наблюдение для своевременного реагирования на состояние пациента.

Ключевые слова: новорождённый; омфалоцеле; врождённый хилоперитонеум; сиролимус

Для цитирования: Гурская А.С., Наковкин О.Н., Фисенко А.П., Баязитов Р.Р., Ахмедова Д.М., Карнута И.В., Щукина А.А., Петрова Н.В., Скворцова В.А., Сулавко М.А., Екимовская Е.В. Успешный опыт иммуносупрессивной терапии новорождённого ребёнка с врождённым хилоперитонеумом и множественными пороками развития. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 321–325. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-321-325>

Для корреспонденции: Сулавко Мария Александровна, врач-детский хирург хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста ФГАУ НМИЦ здоровья детей, sulavko.ma@nczd.ru

Участие авторов: Гурская А.С. — концепция и дизайн исследования; Наковкин О.Н., Ахмедова Д.М., Карнута И.В., Щукина А.А., Петрова Н.В., Скворцова В.А., Сулавко М.А., Екимовская Е.В. — сбор и обработка материала; Гурская А.С., Сулавко М.А. — написание текста; Фисенко А.П. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.08.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Aleksandra S. Gurskaya, Oleg N. Nakovkin, Andrey P. Fisenko, Rimir R. Bayazitov, Dinara M. Akhmedova, Inna V. Karnuta, Anna A. Shchukina, Nataliya V. Petrova, Vera A. Skvortsova, Mariya A. Sulavko, Ekaterina V. Ekimovskaya

Successful immunosuppressive treatment of chyloperitoneum in the newborn infant with multiple congenital anomalies

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

A unique clinical case of a combination of malformations of the anterior abdominal wall (omphalocele of large size) and malformation of the lymphatic system (congenital chyloperitoneum) is presented. Each of these defects can lead to a fatal outcome, and the combination of them has greatly increased the risk of developing an unfavourable outcome. The use of immunosuppressive therapy with Sirolimus used for the first time during the newborn period made it possible to completely stop the chyloperitoneum. This clinical example shows that in the treatment of surgical patients with multiple congenital malformations, a multidisciplinary approach and observation is necessary for timely response to the patient's condition.

Keywords: newborn; omphalocele; congenital chyloperitoneum; Sirolimus

For citation: Gurskaya A.S., Nakovkin O.N., Fisenko A.P., Bayazitov R.R., Akhmedova D.M., Karnuta I.V., Shchukina A.A., Petrova N.V., Skvortsova V.A., Sulavko M.A., Ekimovskaya E.V. Successful immunosuppressive treatment of chyloperitoneum in the newborn infant with multiple congenital anomalies. *Rossiyskiy Pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 321–325. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-321-325>

For correspondence: Mariya A. Sulavko, pediatric surgeon, Department of neonatal and pediatric surgery, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, sulavko.ma@nczd.ru

Contribution: Gurskaya A.S. — concept and design; Nakovkin O.N., Akhmedova D.M., Karnuta I.V., Shchukina A.A., Petrova N.V., Skvortsova V.A., Sulavko M.A., Ekimovskaya E.V. — collection and processing of the material; Gurskaya A.S., Sulavko M.A. — writing the text; Fisenko A.P. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Gurskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0462-596X>
Nakovkin O.N., <https://orcid.org/0000-0002-5320-837X>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Bayazitov R.R., <https://orcid.org/0000-0002-2809-1894>
Akhmedova D.M., <https://orcid.org/0000-0002-0902-7205>

Karnuta I.V., <https://orcid.org/0000-0002-1707-102X>
Shchukina A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6892-6860>
Petrova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-3161-5177>
Skvortsova V.A., <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>
Sulavko M.A., <https://orcid.org/0000-0001-9889-6295>
Ekimovskaya E.V., <https://orcid.org/0000-0001-5098-2266>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: August 24, 2022
Accepted: September 20, 2022
Published: October 31, 2022

Омфалоцеле (пуповинная грыжа, грыжа пупочного канатика или эмбриональная грыжа) — врождённый дефект передней брюшной стенки в области пупочного кольца, при котором образуется грыжевой мешок, содержащий в большинстве случаев петли кишечника и печень. Омфалоцеле встречается с частотой 1 на 4000–5000 новорождённых и часто сочетается с пороками сердца, нервной и костной системы. Сопутствующая патология выявляется в 30–50% случаев, а у 15% пациентов определяются хромосомные аномалии [1, 2]. При наличии изолированного омфалоцеле дети имеют высокую выживаемость (90%), но при сочетании с сопутствующими пороками развития и хромосомными аномалиями летальность достигает 20% [3].

Хилоперитонеум (ХП) — патологическое состояние, проявляющееся накоплением лимфатической жидкости в брюшной полости, обусловленное пороками развития лимфатической системы, травмой при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости, пункции центральных вен. Причинами ХП у новорождённых и детей грудного возраста являются врождённые пороки развития лимфатической системы. Летальность при врождённом ХП достигает 30–50% [4–8].

Описание клинического случая

Женщина на 18-й неделе беременности (2-я беременность — текущая, 1-я беременность — 2014 г., ребёнок здоров) обратилась на дородовую консультацию в хирургическое отделение новорождённых и детей грудного возраста. Причина обращения — установленный у плода порок развития передней брюшной стенки (омфалоцеле). Порок развития выявлен при прове-

дении сонографии по месту жительства в I триместре беременности. Проведено пренатальное кариотипирование — кариотип нормальный (46XX), хромосомная аномалия исключена, сопутствующих пороков развития не выявлено. Учитывая полученные данные, рекомендовано наблюдение беременности и родоразрешение с последующим оперативным лечением. С 35-й недели наблюдения беременности и родоразрешение проходило в филиале родильный дом ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова. В связи с тем, что, по данным УЗИ, в оболочках омфалоцеле была расположена часть печени, было рекомендовано родоразрешение путём кесарева сечения. Роды 25.06.2021 оперативные на 37-й неделе, ребёнок женского пола. Масса тела при рождении 2490 г, длина тела 49 см. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. В возрасте 2 ч жизни ребёнок был транспортирован бригадой в составе неонатального хирурга и неонатального реаниматолога в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых и детей грудного возраста.

Состояние ребёнка при поступлении в стационар тяжёлое за счёт врождённых пороков развития. На самостоятельном дыхании. При визуальном осмотре выявлено: в области должностного пупочного кольца дефект передней брюшной стенки размером около 7 × 8 см, прикрытый эмбриональными оболочками, оболочки омфалоцеле содержат петли тонкого и толстого кишечника, желудок, шарообразную печень (**рис. 1**).

В данном случае первым этапом показано наложение термоизолирующей повязки и вытяжение за пуповинный остаток. В течение последующих 2 дней проводилось постепенное погружение органов в брюшную полость (**рис. 2**).

При проведении дополнительного обследования у девочки были выявлены сопутствующие пороки развития: врождённый порок сердца (мышечный рестриктивный дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, недостаточность кровообращения 0–1 степени) и порок развития правой кисти (неполная синдактилия 4–5 пальцев правой кисти), не требующие коррекции в раннем возрасте.

Учитывая полученные при обследовании данные, выставлен основной диагноз: омфалоцеле больших размеров. Сопутствующие заболевания: врождённый порок сердца: мышечный дефект межжелудочковой перегородки, вторичный дефект межпредсердной перегородки, недостаточность кровообращения 0–1 степени. Неполная синдактилия 4–5 пальцев правой кисти.

На 3-и сутки жизни ребёнка выполнено оперативное вмешательство — удаление эмбриональных оболочек, разделение эмбриональных спаек, первичная радикальная пластика передней брюшной стенки с формированием не-



Рис. 1. Омфалоцеле содержит петли тонкого и толстого кишечника, желудок, шарообразную печень.

Fig. 1. Omphalocele contains loops of the small and large intestines, stomach, spherical liver.



Рис. 2. Вытяжение за пуповинный остаток, погружение органов в брюшную полость.

Fig. 2. Traction for the umbilical cord, immersion of organs in the abdominal cavity.

опупка. Следует отметить, что энтеральную нагрузку ребёнок до операции не получал в связи с размерами омфалоцеле и наличием печени в оболочках. Окрашенный стул был получен на 1-е сутки жизни. На 1-е послеоперационные сутки выполнено контрольное УЗИ органов брюшной полости, свободная жидкость в брюшной полости не определялась. На 2-е сутки после операции отмечено восстановление пассажа по желудочно-кишечному тракту и появление самостоятельного стула. Ребёнку начата энтеральная нагрузка со скоростью 1 мл/ч адаптированной молочной смесью. На этом фоне на 4-е сутки после операции отмечено выраженное увеличение размеров живота. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено большое количество свободной жидкости со взвесью. Энтеральное кормление отменено. При проведении рентгенографии органов брюшной полости свободный газ не определяется, газонаполнение петель кишечника равномерное, данных за перфорацию полого органа нет.

С лечебно-диагностической целью выполнены пункция и дренирование брюшной полости — одновременно получено около 200 мл жидкости беловатого цвета, по данным её биохимического, цитологического и микробиологического анализов микробиоты не обнаружено, подтверждён хилёзный характер жидкости. Данная клиническая картина расценена как проявление сопутствующего порока развития лимфатической системы — врождённого ХП.

Проведена консервативная терапия: энтеральная нагрузка отменена, назначены препарат октреотид в дозировке 10 мкг/кг/ч и полное парентеральное питание. Ежедневно по дренажу отмечалось отхождение 400–600 мл хилёзного отделяемого. На фоне терапии октреотидом количество отделяемого по дренажу не уменьшалось. Проводился контроль содержания в крови общего белка, альбумина, иммуноглобулинов с ежедневной коррекцией трансфузиями альбумина. За время терапии ребёнок получал полное парентеральное питание, антимикробную и противогрибковую терапию, назначенную по данным микробиологических посевов. Состояние ребёнка по совокупности выявленных форм патологии оставалось тяжёлым. Несмотря на ежедневные трансфузии альбумина, не удавалось поднять его уровень выше 11 г/л (норма 26–43 г/л).

На фоне проводимой терапии октреотидом в течение 14 дней положительной динамики не отмечалось, в связи с чем было принято решение о назначении иммуносупрессивной терапии препаратом сиролimus¹ [9–11]. Решение о применении препарата по жизненным показаниям было принято врачебным консилиумом. Мама ребёнка была информирована и подписала добровольное письменное согласие на введение препарата. Назначение препарата сиролimus было принято согласно клиническим рекомендациям, а также рекомендациям Международного общества по изучению сосудистых мальформаций и данным современных публикаций [12–14].

Учитывая возраст и массу тела ребёнка, терапия сиролимусом была назначена в дозировке 0,05 мг 2 раза в день (0,1 мг/сут) и началась 15.07.2021. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде снижения отделяемого по дренажу из брюшной полости до 100 мл/сут. Дренаж был удалён 09.08.2021. На фоне положительной динамики начато кормление адаптированной молочной смесью «Моноген» по 5 мл с постепенным увеличением объёма питания до 60 мл на разовое кормление. Удалось полностью стабилизировать показатели альбумина и общего белка в плазме крови. На 10, 14 и 21-е сутки терапии проводилось определение концентрации сиролимуса в плазме крови с коррекцией дозировки до достижения терапевтического коридора (8–14 нг/мл). Учитывая проводимую иммуносупрессивную терапию сиролимусом, с целью профилактики инфекционных осложнений (пневмоцистной инфекции) ребёнок получал противомикробную терапию препаратом ко-тримоксазол (сульфометоксазол + триметоприм), 36 мг/кг/сут по жизненным показаниям. 25.08.2021 ребёнок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения терапии сиролимусом и энтерального питания молочной смесью «Моноген».

Формулировка окончательного диагноза: множественные врождённые пороки развития. Омфалоцеле больших размеров. Состояние после первичной радикальной пластики передней брюшной стенки от 28.06.2021. Врождённый ХП. Врождённый порок сердца: мышечный дефект межжелудочковой перегородки, вторичный дефект межпредсердной перегородки. Неполная синдактилия 4–5 пальцев правой кисти. Церебральная ишемия.

Терапия сиролимусом была отменена 24.09.2021 в связи с развитием инфекционных осложнений (артрит правого и левого коленных суставов), угнетение белого ростка крови. Концентрация сиролимуса в плазме крови — 8 нг/мл (норма 8–14 нг/мл). Однако, учитывая длительность терапии, а также наличие инфекционных осложнений, препарат решено отменить. На фоне отмены сиролимуса и проведения антимикробной и противогрибковой терапии удалось полностью разрешить явления артрита, движения в коленных суставах восстановлены в полном объёме. При проведении контрольного

¹Применение препарата сиролimus (владелец регистрационного удостоверения «Pfizer, Inc» (США), произведено «Pathon» (Канада) разрешено врачебной комиссией по назначению лекарственных препаратов, продуктов лечебного питания и изделий медицинского назначения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 66 от 13.07.2021.

УЗИ органов брюшной полости накопления свободной жидкости не отмечалось. Ребёнок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. В ноябре 2021 г. у девочки была выявлена двусторонняя паховая грыжа с выпадением в паховый канал яичников с двух сторон. 22.11.2021 ребёнок был повторно госпитализирован в отделение, где выполнено оперативное вмешательство — видеоассистированная герниопластика с двух сторон лапароскопическим способом. При этом, несмотря на оперативное лечение омфалоцеле и лечение врождённого ХП, спаечного процесса в брюшной полости не выявлено. 29.11.2021 ребёнок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Прогноз для жизни и социальной адаптации у девочки благоприятный. В настоящее время ребёнку 1 год и 1 мес, развитие по возрасту, состоит на учёте у эндокринолога и диетолога, питание соответственно рекомендациям диетологов с некоторым ограничением жиров. В более старшем возрасте ребёнку планируется проведение коррекции врождённого порока правой кисти.

Обсуждение

Хирургические методы лечения омфалоцеле больших размеров включают первичное, этапное и отсроченное закрытие дефекта [1]. В 1967 г. S.R. Shuster предложил двухэтапную отсроченную радикальную пластику передней брюшной стенки, что привело к смене взглядов на оперативное лечение при омфалоцеле больших размеров [15]. Осуществлялась экстернизация путём подшивания силиконового пакета к краям фасциального дефекта после иссечения оболочек омфалоцеле для создания временного вместилища для внутренних органов. Затем проводилось поэтапное вправление грыжевого содержимого в брюшную полость. На следующем этапе проводилась пластика передней брюшной стенки [16–18].

В нашем случае мы выполнили вытяжение передней брюшной стенки за пуповинный остаток, что позволило погрузить эвентрированные органы в брюшную полость в течение 2 дней без необходимости создания временной брюшной полости и выполнить первичную одномоментную радикальную пластику передней брюшной полости. Однако в послеоперационном периоде на фоне начала энтеральной нагрузки у ребёнка появились клинические проявления врождённого ХП с ежедневными патологическими потерями хилёзной жидкости и развитием гипопроотеинемии, гипоальбуминемии и эксикоза. Отсутствие эффекта от часто применяемой при врождённом ХП терапии препаратом октреотид в данном случае с высокой вероятностью привело бы к неблагоприятному исходу.

Мы впервые в нашей стране в периоде новорожденности применили иммуносупрессивную терапию сиролимузом при врождённом пороке развития лимфатической системы согласно клиническим рекомендациям [12–14]. Результаты успешного лечения врождённого ХП и хилоторакса сиролимузом в литературе описаны достаточно широко [19–22]. В нашем случае течение заболевания усугублялось возрастом ребёнка. Альтернативы проведения иммуносупрессивной терапии при указанной форме патологии новорождённых в настоящее время не существует [23, 24]. Следует отметить,

что в хирургическом отделении новорождённых и детей грудного возраста накоплен большой опыт лечения пациентов с различными капиллярными, венозными и лимфатическими мальформациями сиролимузом, в том числе при неэффективности терапии октреотидом при врождённом ХП. Однако раньше данная терапия назначалась в возрасте пациентов старше 1 мес. Применение иммуносупрессивной терапии сиролимузом позволило полностью купировать истечение хилёзной жидкости и стабилизировать состояние пациента. Несмотря на развитие в дальнейшем инфекционных осложнений в виде двустороннего артритов, в данном клиническом случае нельзя было избежать применения иммуносупрессивной терапии. Своевременный лабораторный контроль и амбулаторное наблюдение пациента позволили максимально быстро отреагировать на развитие инфекционных осложнений и вовремя отменить терапию сиролимузом. Проведение оперативной коррекции сопутствующей двусторонней паховой грыжи лапароскопическим способом в более старшем возрасте ребёнка выявило отсутствие рецидива ХП и спаечного процесса в брюшной полости даже после повторных оперативных вмешательств на органах брюшной полости на фоне полной отмены иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, нами представлен уникальный клинический случай сочетания порока развития передней брюшной стенки (омфалоцеле больших размеров) и порока развития лимфатической системы (врождённый ХП). Каждый из этих пороков развития может привести к летальному исходу, а сочетание их многократно увеличивает риск развития неблагоприятного исхода. Использование иммуносупрессивной терапии сиролимузом позволило полностью купировать ХП. Данный клинический пример показывает, что в лечении хирургических пациентов с множественными врождёнными пороками развития необходимы мультидисциплинарный подход и наблюдение для своевременного реагирования на изменения состояния пациента.

Литература

(п.п. 2; 3; 5; 8-15; 17; 18; 20-24 см. References)

1. Щукина А.А., Мокрушина О.Г., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю. Актуальные вопросы диагностики и лечения омфалоцеле новорождённых. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(2): 126–31. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-126-131>
4. Киреева Н.Б., Пивиков В.Е., Новопольцев Е.А., Тумакова Н.Б., Плохарский Н.А., Бирюков Ю.П. и др. Хилоторакс и хилоперитонеум у новорождённых: сообщение о четырех случаях. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 6(4): 88–90.
6. Поддубный И.В., Сытьков В.В., Яцык С.П., Смирнов И.Е., Кучеров Ю.И., Рехвиашвили М.Г. и др. Мультидисциплинарное лечение новорожденного с врожденным хилотораксом. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(3): 208–12. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-208-212>
7. Рудакова Э.А., Ковалева О.А., Опеньшева А.В., Королева М.А. Результаты лечения хилоперитонеума у новорожденного. *Пермский медицинский журнал*. 2015; 32(6): 78–83.
16. Хворостов И.Н., Андреев Д.А., Вербин О.И., Шрамко В.Н. Экстериоризация кишечника при лечении врожденной ложной диафрагмальной грыжи у новорожденного. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(4): 271–3. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-4-271-273>
19. Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуза в лечении детей с сосудистыми аномалиями. *Российский журнал детской гематологии и*

онкологий. 2020; 7(3): 22–31. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-22-31>

References

1. Shchukina A.A., Mokrushina O.G., Gurskaya A.S., D'yakonova E. Yu. Current issues of diagnosis and treatment of neonatal omphalocele. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(2): 126–31. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-126-131> (in Russian)
2. Roux N., Grangé G., Salomon L.J., Rousseau V., Khen-Dunlop N., Beaudoin S. Early diagnosis of omphalocele: Prognostic value of the herniated viscera for associated anomalies. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2019; 47(9): 637–42. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.06.013>
3. Kong C.K.Y., Zi Xean K., Li F.X., Chandran S. Umbilical cord anomalies: antenatal ultrasound findings and postnatal correlation. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2018226651. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226651>
4. Kireeva N.B., Pivikov V.E., Novopol'tsev E.A., Tumakova N.B., Plokharskiy N.A., Biryukov Yu.P., et al. Chylothorax and chyloperitoneum in newborns: 4 case report. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 6(4): 88–90. (in Russian)
5. Pessanha I., Bravo M., Piedade C., Lopes M.F. Complex lymphatic malformations in pediatrics: a review of treatment options. *Minerva Pediatr. (Torino)*. 2022; 74(1): 70–80. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.20.06037-5>
6. Poddubnyy I.V., Syt'kov V.V., Yatsyk S.P., Smirnov I.E., Kucherov Yu.I., Rekhviashvili M.G., et al. Multidisciplinary approach in treatment of a newborn child with chylothorax. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(3): 208–12. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-208-212> (in Russian)
7. Rudakova E.A., Kovaleva O.A., Openysheva A.V., Koroleva M.A. Results of treatment of chyloperitoneum in a newborn children. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 32(6): 78–83. (in Russian)
8. Marshall J., Salemi J.L., Tanner J.P., Ramakrishnan R., Feldkamp M.L., Marengo L.K., et al. Prevalence, correlates, and outcomes of omphalocele in the United States, 1995–2005. *Obstet. Gynecol.* 2015; 126(2): 284–93. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000920>
9. Honnorat M., Viremouneix L., Ayari S., Guibaud L., Coste K., Claris O., et al. Early adjuvant medication with the mTOR inhibitor sirolimus in a preterm neonate with compressive cystic lymphatic malformation. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 418. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00418>
10. Adams D.M., Trenor 3rd C.C., Hammill A.M., Vinks A.A., Patel M.N., Chaudry G., et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016; 137(2): e20153257. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3257>
11. Ji Y., Chen S., Yang K., Zhou J., Zhang X., Jiang X., et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. *J. Vasc. Surg.* 2021; 74(5): 1673–81.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.071>
12. Amodeo I., Colnaghi M., Raffaelli G., Cavallaro G., Ciralli F., Gangi S., et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(51): e8871. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000887>
13. Laforgia N., Schettini F., De Mattia D., Martinelli D., Ladisa G., Favio V. Lymphatic malformation in newborns as the first sign of diffuse lymphangiomatosis: successful treatment with sirolimus. *Neonatology*. 2016; 109(1): 52–5. <https://doi.org/10.1159/000440939>
14. Chen X., Wang D., Wang G., Huang Y., Yu X., Lu J., et al. Optimization of initial dose regimen for sirolimus in pediatric patients with lymphangioma. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 668952. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668952>
15. Schuster S.R. A new method for the staged repair of large omphaloceles. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1967; 125(4): 837–50.
16. Khvorostov I.N., Andreev D.A., Verbin O.I., Shramko V.N. The use of intestinal exteriorization technology in the treatment of congenital diaphragmatic hernia in a newborn infant. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(4): 271–3. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-4-271-273> (in Russian)
17. Bielicki I.N., Somme S., Frongia G., Holland-Cunz S.G., Vuille-Dit-Bille R.N. Abdominal wall defects-current treatments. *Children (Basel)*. 2021; 8(2): 170. <https://doi.org/10.3390/children8020170>
18. Schmedding A., Wittekind B., Salzmänn-Mannique E., Schloesser R., Rolle U. Decentralized surgery of abdominal wall defects in Germany. *Pediatr. Surg. Int.* 2020; 36(5): 569–78. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04647-7>
19. Donyush E.K., Kondrashova Z.A., Polyayev Yu.A., Garbuzov R.V. Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2020; 7(3): 22–31. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-22-31> (in Russian)
20. Ilaria A., Mariarosa C., Genny R., Giacomo C., Fabrizio C., Silvana G., et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(51): e8871. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000887>
21. Cirstoveanu C., Bizubac A.M., Mustea C., Manolache Ș., Istrate-Bârzan A., Sfrijan D., et al. Antiproliferative therapy with sirolimus and propranolol for congenital vascular anomalies in newborns (Case reports). *Exp. Ther. Med.* 2021; 22(4): 1097. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10531>
22. Serio J., Gattoline S., Collier H., Bustin A. Evaluation of sirolimus dosing in neonates and infants with lymphatic disorders: a case series. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2022; 27(5): 447–51. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-27.5.447>
23. Sandbank S., Molho-Pessach V., Farkas A., Barzilai A., Greenberger S. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: a multicenter study and review. *Acta Derm. Venereol.* 2019; 99(11): 990–6. <https://doi.org/10.2340/00015555-3262>
24. Scuglia M., Conforti A., Valfrè L., Totonelli G., Iacusso C., Iacobelli B.D., et al. Operative management of neonatal lymphatic malformations: lesson learned from 57 consecutive cases. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 709223. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.709223>

Сведения об авторах:

Гурская Александра Сергеевна, канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием новорождённых и детей грудного возраста, gurskaya.as@nczd.ru; **Наковкин Олег Николаевич**, врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии новорождённых и детей грудного возраста, Nakovkin.ON@nczd.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Баязитов Рамир Радикович**, врач-детский хирург хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста, bayazitov.rr@nczd.ru; **Ахмедова Динара Магадовна**, врач-неонатолог хирургического отд-ния новорождённых и детей грудного возраста, akhmedova.dm@nczd.ru; **Карнута Инна Викторовна**, врач-детский хирург хирургического отд-ния новорождённых и детей грудного возраста, karnuta.iv@nczd.ru; **Шукина Анна Александровна**, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. научных основ торакоабдоминальной хирургии; **Петрова Наталия Валерьевна**, врач-клинический фармаколог, зав. отд-нием клинической фармакологии, petrova.nv@nczd.ru; **Скворцова Вера Алексеевна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. питания здорового и больного ребёнка, skvortsova@nczd.ru; **Сулавко Мария Александровна**, врач-детский хирург хирургического отд-ния новорождённых и детей грудного возраста, sulavko.ma@nczd.ru; **Екимовская Екатерина Викторовна**, врач-детский хирург хирургического отд-ния новорождённых и детей грудного возраста.

Божко О.В.¹, Ахадов Т.А.^{1,2}, Ублинский М.В.¹, Мещеряков С.В.¹, Манжурцев А.В.^{1,2}, Мельников И.А.¹, Семёнова Н.А.^{1,2}, Дмитренко Д.М.¹, Хусаинова Д.Н.¹

Магнитно-резонансная томография при острых травматических повреждениях связок и мягких тканей шейного отдела позвоночника у детей

¹ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ, 119180, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия

Цель работы — определить возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике повреждений связок и мягких тканей шейного отдела позвоночника у детей в условиях неотложной помощи.

Материалы и методы. МРТ выполнена у 52 детей с травмой шейного отдела позвоночника, у 1 из них с контрастным усилением. Преобладали мальчики — 33 (63,5%), девочек было 19 (36,5%). Возраст пациентов варьировал от 3 лет до 17 лет, средний возраст был $14,0 \pm 1,4$ года. Исследование проводили на томографе «Phillips Achieva dStream 3 T». Протокол исследования включал МР-миелографию в сагиттальной и коронарной проекциях, сагиттальную проекцию Т2-ВИ в ИП STIR, Т2-ВИ SE, Т1-ВИ SE, DTI, аксиальную проекцию Т2-ВИ SE или Т2*ВИ GRE.

Результаты. Травма шейного отдела позвоночника была сочетанной в 46% случаев ($n = 24$), а в 54% ($n = 28$) — изолированной. По шкале нарушений ASIA было 13 (25%) детей со степенью А, 3 (5,8%) — со степенью В, 9 (17,3%) — со степенью С, 4 (7,7%) — со степенью D, 23 (44,2%) — со степенью Е. Повреждения спинного мозга в виде гематомии выявлены у 13 (25%) детей, ушиб и отёк спинного мозга — у 15 (29%). По данным МРТ у 4 (7,7%) была травматическая грыжа со снижением высоты диска, у 15 (28,8%) — вторичный стеноз позвоночного канала на момент исследования, у 28 (53,8%) — компрессия спинного мозга и изменение МР-сигнала, у 5 (9,6%) — эпи- и субдуральные гематомы, у 45 (86,5%) — переломы позвонков.

Заключение. МРТ является чувствительным методом диагностики повреждений мягких тканей и спинного мозга, позволяет адекватно определять состояние мягких тканей и позвоночника, имеет решающее значение при диагностике степени повреждений мягких тканей, связок и нестабильности позвоночника у детей, что существенно влияет на ведение больных и исход.

Ключевые слова: дети; магнитно-резонансная томография; травма; шейный отдел позвоночника; связки; межпозвонковые диски; спинной мозг

Для цитирования: Божко О.В., Ахадов Т.А., Ублинский М.В., Мещеряков С.В., Манжурцев А.В., Мельников И.А., Семёнова Н.А., Дмитренко Д.М., Хусаинова Д.Н. Магнитно-резонансная томография при острых травматических повреждениях связок и мягких тканей шейного отдела позвоночника у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 326–332. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-326-332>

Для корреспонденции: Ублинский Максим Вадимович, канд. биол. наук, науч. сотр. НИИ НДХиТ, maxublinsk@mail.ru

Участие авторов: Божко О.В., Ахадов Т.А., Мельников И.А. — концепция и дизайн исследования; Мещеряков С.В., Мельников И.А., Семёнова Н.А., Дмитренко Д.М. — проведение исследования; Божко О.В., Дмитренко Д.М. — сбор и обработка материала; Ублинский М.В., Манжурцев А.В., Хусаинова Д.Н. — статистическая обработка; Ахадов Т.А., Божко О.В., — написание текста; Ублинский М.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.09.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Olga V. Bozhko¹, Tolibzhon A. Akhadov^{1,2}, Maksim V. Ublinskiy¹, Semen V. Meshcheryakov¹, Andrey V. Manzhurtsev^{1,2}, Ilya A. Melnikov¹, Natalya A. Semenova^{1,2}, Dmitriy M. Dmitrenko¹, Dariya N. Khusainova¹

Magnetic resonance imaging in acute traumatic injuries of ligaments and soft tissues of cervical spine in children

¹Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, 119180, Russian Federation;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation

Aim of the study: to study the role and possibilities of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of injuries of ligaments and soft tissues of the cervical spine in emergency care.

Materials and methods. MRI was performed in fifty two children with trauma of the cervical spine, in 1 of them with contrast enhancement. Boys predominated — 33 (63.5%), girls were 19 (36.5%). The age of the patients varied from 3 to 17 years, the mean age was 14 ± 1.4 years. The study was carried out on a Phillips Achieva dStream 3T scanner. The study protocol includes MR-myelography in sagittal and coronary projections, T2WI sagittal projection in PS STIR, T2WI SE, T1WI SE, DTI, axial projection of T2WI SE or T2*WI GRE.

Results. Trauma of cervical spine was combined in 46% ($n = 24$) of all 52 cases, and in 54% ($n = 28$) it was isolated. During the clinical and neurological examination according to the ASIA impairment scale, there were 13 (25%) children with grade A, 3 (5.8%) with grade B, 9 (17.3%) with grade C, 4 (7.7%) with degree D and 23 (44.2%) with grade E. Spinal cord injuries in the form of hematomyelia were detected in 13 (25%) children, contusion and swelling of the spinal cord — in 15 children (29%). According

to MRI results, 4 (7.7%) had a traumatic hernia with a decrease in disc height, 15 (28.8%) had secondary stenosis of the spinal canal at the time of the study, 28 (53.8%) had spinal cord compression and changes in the MR signal, 5 (9.6%) had epi- and subdural hematomas, 45 (86.5%) had vertebral fractures.

Conclusion. MRI, as a method more sensitive than other imaging modalities in the diagnosis of soft tissue and spinal cord injuries, allows radiologist directly assessing the condition of spine soft tissues and, therefore, is critical in the evaluation of a patient with ligament injury and instability. Recognition of soft tissue injuries affects patient management and outcome.

Keywords: children; magnetic resonance imaging; trauma; cervical spine; ligaments; intervertebral discs; spinal cord

For correspondence: Maxim V. Ublinskiy, MD, PhD, Researcher, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, 119180, Russian Federation. E-mail: maxublinsk@mail.ru

For citation: Bozhko O.V., Akhadov T.A., Ublinsky M.V., Meshcheryakov S.V., Manzhurtsev A.V., Melnikov I.A., Semenova N.A., Dmitrienko D.M., Khusainova D.N. Magnetic resonance imaging for acute traumatic injuries of ligaments and soft tissues of cervical spine in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 326–332. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-326-332>

Contribution of authors: Bozhko O.V., Akhadov T.A., Melnikov I.A. — research concept and design; Meshcheryakov S.V., Melnikov I.A., Semenova N.A., Dmitrenko D.M. — conducting research; Bozhko O.V., Dmitrenko D.M. — collection and analysis of data; Ublinskiy M.V., Manzhurtsev A.V., Khusainova D.N. — statistical analysis; Bozhko O.V., Akhadov T.A. — writing text; Ublinskiy M.V. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article and responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Ublinskiy M.V., <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>

Meshcheryakov S.V., <https://orcid.org/0000-0003-3701-4628>

Melnikov I.A., <https://orcid.org/0000-0002-2910-3711>

Semenova N.A., <https://orcid.org/0000-0001-6641-0668>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: September 07, 2022

Accepted: September 20, 2022

Published: October 31, 2022

Введение

У детей травмы шейного отдела позвоночника составляют 60–80% его травм. Частота повреждений шейного отдела позвоночника у детей значительно ниже, чем у взрослых (около 1,0–1,3%), но последствия у них более тяжёлые: до 60% случаев завершаются необратимыми неврологическим повреждениями и до 40–50% случаев приводят к смерти [1–5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет важную роль у пациентов с травмой позвоночника в связи с высокой чувствительностью метода для выявления острых повреждений связок и других мягких тканей. Важно то, что МРТ является методом выбора для оценки связок и других структур мягких тканей, межпозвонковых дисков, спинного мозга и скрытых повреждений костей [6–8].

К основным показаниям МРТ при тупой травме позвоночника относятся:

а) рентгенологические и/или компьютерно-томографические признаки предпозвоночной гематомы, спондилолистеза, асимметричное расширение дискового пространства, расширение или вывих фасеточных суставов и расширение межкостного пространства, указывающие на повреждение связок;

б) подозрение на любое повреждение спинного мозга у пациентов с неврологическими нарушениями, подозрение на эпидуральную гематому или грыжу диска перед попыткой закрытого вправления шейных фасеточных вывихов;

в) для исключения клинически подозреваемых повреждений связок;

г) для определения стабильности шейного отдела позвоночника и оценки потребности в шейном воротнике у пострадавших с тупой травмой.

Эти показания к МРТ базируются на критериях приемлемости, определённых Американским коллед-

жем радиологии [9]. МРТ позвоночника в сочетании с компьютерной томографией (КТ) показана при острой травме позвоночника, если есть клинические признаки миелопатии, имеются клинические данные, указывающие на повреждение связок, и предполагается механическая нестабильность позвоночника [10]. Типичный протокол МРТ при травме позвоночника включает сагиттальные T1- и T2-ВИ SE, T2*-ВИ GRE-взвешенные, изображения в импульсной последовательности STIR [10–12].

Цель работы — определить возможности МРТ в диагностике повреждений связок и мягких тканей шейного отдела позвоночника у детей в условиях неотложной помощи.

Материалы и методы

В рамках работы были получены добровольные информированные согласия от всех участников или их законных представителей. Дизайн работы одобрен независимым локальным этическим комитетом. В исследование были включены все пациенты с травмой позвоночника в острой стадии, имевшие неврологический дефицит при клиническом обследовании (онемение, двигательные функции конечностей или сенсорный дефицит). Критериями исключения были хроническая травма позвоночника или противопоказания к МРТ, например, у больных с любыми металлическими протезами, кардиостимуляторами или с клаустрофобией.

Исследование проводили на томографе «Phillips Achieva 3 T». Из-за возраста и тяжести состояния большинства детей протокол МРТ с позвоночно-спинномозговой травмой включал МР-миелографию в сагиттальной и коронарной проекциях, сагиттальную проекцию T2-ВИ в ИП STIR, T2-ВИ SE, T1-ВИ SE, DTI, аксиальную проекцию T2-ВИ SE или T2*-ВИ GRE (в зависи-

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

мости от состояния пациента и выявляемой патологии), а также при необходимости (крайне редко) T1-ВИ SE после контрастного усиления. При МРТ сердечно-дыхательная синхронизация не проводилась, потому что это не давало положительного эффекта улучшения качества визуализации, но могло значительно увеличить общую продолжительность исследования, что нежелательно у детей с тяжёлым соматическим состоянием. МРТ выполнена у 52 детей с травмой шейного отдела позвоночника, у 1 — с контрастным усилением. Преобладали мальчики — 33 (63,5%), девочек было 19 (36,5%). Возраст пациентов варьировал от 3 лет до 17 лет, средний возраст $14,0 \pm 1,4$ года.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием программы «Statistica 10.1» («StatSoft Inc.»).

Результаты

Нами проведён анализ данных МРТ у 52 детей с травмой шейного отдела позвоночника. Из 52 детей травма шейного отдела позвоночника в 46% случаев ($n = 24$) была сочетанной, а в 54% ($n = 28$) — изолированной. У 20 (38,5%) детей травма была следствием дорожно-транспортного происшествия, 9 (17,3%) — кататравмы, 12 (23%) — ныряния в водоём, 4 (7,7%) — падения с велосипеда/мотоцикла, 7 (13,5%) — занятий спортом. Всем детям МРТ выполнено в острой стадии. Интервал времени после травмы до МРТ-исследования был от 2 ч до 1 мес; 49 детям МРТ выполнено в первые 7 сут, остальным — на 7–30-е сутки.

При клинико-неврологическом обследовании по шкале нарушений ASIA было 13 (25%) детей со степенью А, 3 (5,8%) — со степенью В, 9 (17,3%) — со степенью С, 4 (7,7%) — со степенью D, 23 (44,2%) — со степенью Е. В итоге преобладали две группы пострадавших детей: с самой лёгкой ($n = 23$) и самой тяжёлой ($n = 13$) по степени травмой. Повреждения спинного мозга в виде гематомии выявлены у 13 (25%) детей, ушиб и отёк спинного мозга — у 15 (29%). По результатам МРТ у 4 (7,7%) детей была травматическая грыжа со снижением высоты диска, у 15 (28,84%) — вторичный стеноз позвоночного канала на момент исследования, у 28 (53,8%) — компрессия спинного мозга и изменение МР-сигнала, у 5 (9,6%) — эпи- и субдуральные гематомы, у 45 (86,5%) — переломы позвонков.

Травму позвонков оценивали в соответствии с системой классификации AO Spine. Переломов C1 позвонка у пациентов в нашей работе не выявлено. Перелом зуба C2 позвонка встречался у 9 (17,3%) пациентов, из них изолированный перелом — у 3 (5,8%). Переломы позвонков типа А выявлены 35 (67,3%) детей, из них нестабильные (типы А3 и А4) — у 14 (27%), переломы позвонков типа В — у 4 (7,7%), типа С — у 8 (15,4%).

У 44 (84,6%) детей диагностированы повреждения связок: атлантоокципитального сочленения — у 2 (3,8%), передней продольной (полный разрыв) — у 1 (1,9%), задней продольной — у 6 (11,5%; 5 — полный, 1 — частичный), жёлтых — у 23 (44,2%; полный — у 17, частичный — у 6), межостистых — у 37 (71,1%; полный — у 11, частичный — у 26). Сочетание разрывов полных и/или частичных жёлтых и межостистых связок наблюдалось у 10 (19,2%) пациентов.

В группе обследованных детей не было выявлено повреждения связок у 8 детей, из них 4 имели переломы зуба C2, 2 — компрессионные перелом типа А3 по AO Classification C7 позвонка, у 2 детей обнаружены неосложнённые компрессионные переломы (А1 по AO Classification) C3 и C5 позвонков.

При травмах позвоночника, сопровождавшихся повреждением спинного мозга, только в 2 случаях не было разрывов связок, при этом у 1 пациента был неосложнённый компрессионный перелом тела C5 позвонка, у другого не было выявлено костных повреждений позвоночника (SCIWORA).

Гематомии, отёк, травматический стеноз позвоночного канала, протяжённость повреждения, травматические грыжи дисков повреждения связок лучше выявлялись на T2-ВИ и STIR.

Обсуждение

МРТ играет важную роль у пациентов с травмой позвоночника в связи с высокой чувствительностью метода при выявлении острых повреждений связок и других мягкотканых структур, включая спинной мозг. Исследование обычно проводится по наличию неврологических симптомов, относящихся к шейному отделу позвоночника, несмотря на отрицательный результат компьютерной томографии, а также в случаях нестабильных переломов.

Чаше с помощью МРТ из мягкотканых структур позвоночника, кроме межпозвонковых дисков, оцениваются повреждения наиболее крупных и значимых связок: передней (ППС) и задней (ЗПС) продольных связок и жёлтой связки (ЖС). Реже оцениваются повреждения межостистых и капсульных связок фасеточных суставов (рис. 1) [7, 10, 13–14].

Исследования показали высокую чувствительность МРТ к разрыву связок. Связки (ППС, ЗПС и ЖС) в виде полос с низкой интенсивностью сигнала хорошо видны на T2-ВИ независимо от импульсной последовательности из-за прилежащего позвоночного канала с гиперинтенсивным сигналом ликвора [6]. Исключением являются межостистые связки, которые могут иметь поперечнополосатый вид с областями низкой интенсивности сигнала, чередующимися с областями высокой интенсивности сигнала, на T1-ВИ с подавлением МР-сигнала от жира, и надостные связки, которые могут иметь промежуточную интенсивность сигнала [6, 13]. Задний связочный комплекс (ЖС, межостистые и капсульные связки фасеточных суставов) краниоцервикального перехода визуализируются хуже, чем ППС и ЗПС. На разрыв связок указывает нарушение целостности гипоинтенсивной структуры в виде дефекта с гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ и STIR (рис. 2).

Связка также может быть «отделена» от основной костной структуры, на что указывает отодвигание от этих структур с резко гипоинтенсивным сигналом связки с повышенной интенсивностью сигнала на STIR и T2-ВИ, особенно при подавлении сигнала жира. Разрывы связок бывают полными или частичными. Частичные разрывы выглядят как участки с гиперинтенсивным сигналом на изображениях STIR, обусловленным отёком и кровоизлиянием с различной степенью интактных волокон. Полные разрывы из-за сопутствующего отёка и

кровоизлияния видны как полное отсутствие интактных волокон с гиперинтенсивным сигналом на изображениях STIR. Полные разрывы связок встречаются реже, чем частичные разрывы или растяжение связок. Мы считаем, что переломы остистых отростков, расширение

межостистых промежутков и значительные изменения сигнала на T1-ВИ являются важными признаками более серьёзного или полного разрыва связок.

Патоморфологический принцип дифференциации согласно концепции F. Denis (1983) на одно-, двух- и трехпорные поражения с указанием обусловившего их механизма позволяет объективно судить о характере и тяжести травмы позвоночника с выделением стабильных и нестабильных переломов [12–18], хотя определение целостности связок помогает классифицировать травму как стабильную или нестабильную. Разрыв любой из продольных связок на любом уровне позвоночника свидетельствует о нестабильности позвоночника (рис. 3) [19].

ППС является базовой связкой передней колонны, которая также включает фиброзное кольцо и переднюю половину тел позвонков. Как правило, она плохо отличима от прилегающего гипоинтенсивного коркового слоя позвонков или внешнего кольца межпозвонкового диска. ППС разрывается в результате гиперэкстензии. Разрыв визуализируется независимо от взвешенности изображения и импульсной последовательности как локальная гипоинтенсивная полоса, прилегающая к вентральной стороне тел позвонков. ЗПС является критическим компонентом среднего столба, имеет переменную толщину, хорошо видна на сагиттальных изображениях. Повреждение ЗПС происходит при гиперфлексионных и гиперэкстензионных травмах. Разрыв её проявляется как очаговый дефект связки [19]. Ранее сообщалось, что МРТ выявляла разрывы связок, которые не подтверждались во время операции, но с оговоркой, что ограниченная видимость операционного поля могла не обеспечивать истинный стандарт для оценки связок и мягких тканей [20].

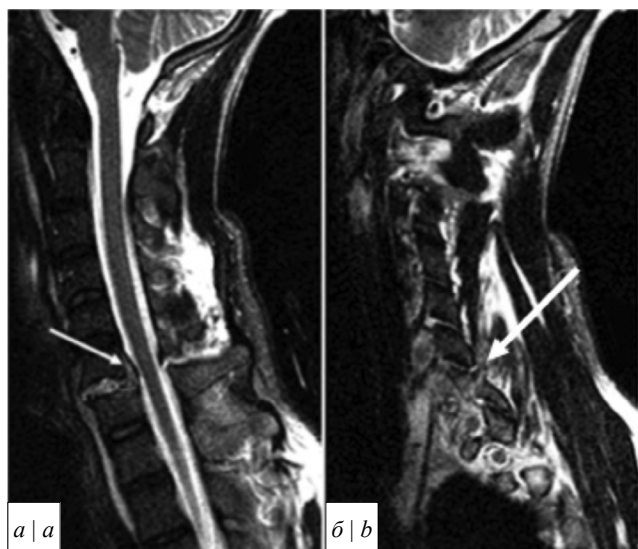


Рис. 1. Сагиттальная проекция, T2-ВИ — травматическая грыжа межпозвонкового диска C6–C7 (*a* — стрелка), сочетающаяся с односторонним вывихом фасеточного сустава (*б* — парасагитальный срез, стрелка).

Fig. 1. Sagittal view, T2-WI — traumatic hernia of the intervertebral disc C6–C7 (*a* — arrow), combined with unilateral dislocation of the facet joint (*b* — parasagittal section, arrow).

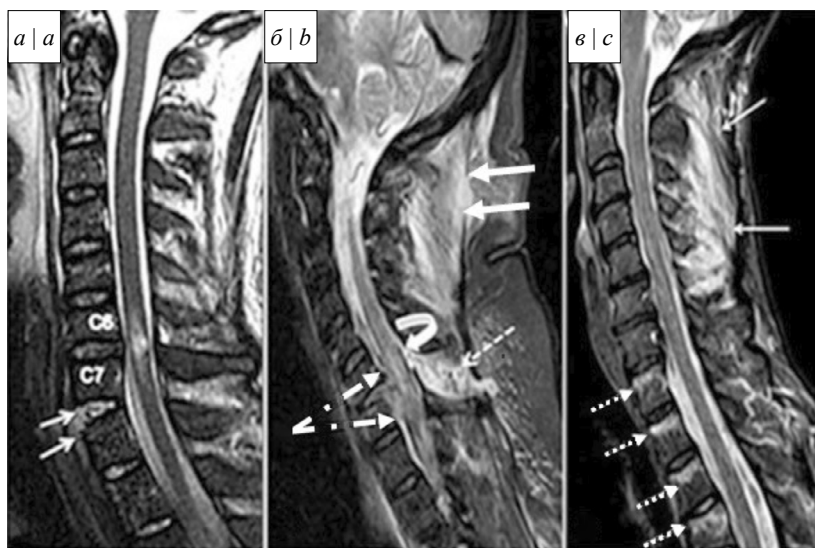


Рис. 2. Сагиттальная проекция: T2-ВИ (*a*) — на уровне C7–T1 видно повреждение передней продольной связки с подсвязочной гематомой (стрелки), геморрагический ушиб на уровне C6–C7; другой пациент, STIR (*б*): разрыв задней продольной (стрелки «пунктир-точка») и ЖС (закруглённая стрелка) на уровне C6–C7, разрыв выйной связки (стрелки) с отёком мышц, разрыв с гематомой межостистой связки (пунктирная стрелка), отёк, набухание, ушиб спинного мозга C6–C7 (увеличение объёма, нечёткий контур, неоднородный сигнал); другой пациент, T2-ВИ (*в*) — повреждение межостистых связок и отёк мышц на отрезке C2–C6, гиперинтенсивное очаговое изменение сигнала (пунктирные стрелки) от тел Th1–Th4 — ушиб позвонков.

Fig. 2. Sagittal projection: T2-WI (*a*) — there is seen the damage to the anterior longitudinal ligament with subligamentous hematoma (arrows) at the C7–T1 level, hemorrhagic contusion at the C6–C7 level; another patient, STIR (*b*): rupture of the posterior longitudinal (dot-dot arrows) and yellow ligaments (rounded arrow) at the level of C6–C7, rupture of the nuchal ligament (arrows) with muscle edema, rupture of the interspinous ligament with hematoma (dotted arrow), edema, swelling, contusion of the spinal cord C6–C7 (increase in volume, fuzzy contour, heterogeneous signal); another patient, T2-WI (*c*) — damage to the interspinous ligaments and swelling of the muscles in the C2–C6 segment, hyperintense focal change in the signal (dotted arrows) from the bodies of Th1–Th4 — contusion of the vertebrae.

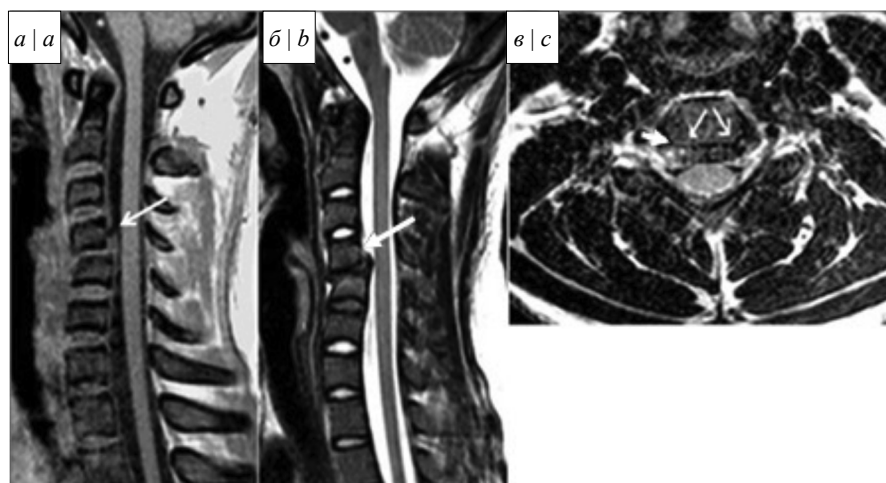


Рис. 3. Сагиттальная проекция, T1-ВИ GRE (а) и T2-ВИ SE (б), центральный срез: видны задняя травматическая грыжа межпозвонкового диска C4–C5, разрыв ЗПС (а, б — белые стрелки) антеспондилолистез тела C4 при наличии патологического кифоза (признаки нестабильности). Аксиальная проекция, T2-ВИ SE, срез через диск C4–C5 (с): тонкие белые стрелки указывают на пролабирующий материал диска, толстая белая стрелка — кровоизлияние в фораминальной части травматической грыжи, правое межпозвонковое отверстие сужено.

Fig. 3. Sagittal projection, T1-WI GRE (a) and T2-WI SE (b) central section: visible posterior traumatic herniation of the C4–C5 intervertebral disc, rupture of the posterior longitudinal ligament (a, b — white arrows) antespondylolisthesis of the C4 body in the presence of pathological kyphosis (signs of instability). Axial view, T2-WI SE, slice through the disc C4–C5 (c): thin white arrows indicate prolapsing disc material, bold white arrow — hemorrhage in the foraminal part of the traumatic hernia, the right intervertebral foramen is narrowed.

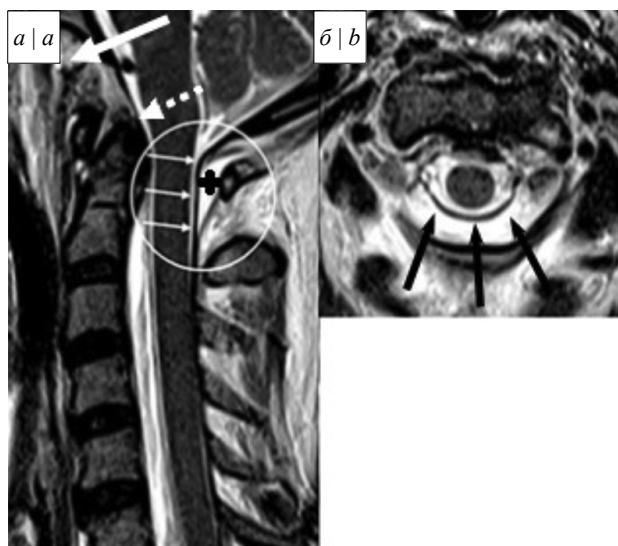


Рис. 4. Сагиттальная T2-ВИ (а) и (б) проекции краниоспинального перехода: видно смещение («отслоение») твердой мозговой оболочки и задней атланто-затылочной мембраны от задней дуги C1 (белые стрелки) эпидуральной гематомой на уровне C1–C2 (звездочка). Сочетанные разрывы передней атланто-аксиальной мембраны (белая жирная стрелка) и растяжение текториальной мембраны (белая жирная пунктирная стрелка). Аксиальная проекция T2-ВИ, видна эпидуральная гематома между твердой мозговой оболочкой и задней дугой C1 (чёрные стрелки).

Fig. 4. Sagittal T2-WI (a) and axial (b) projections of the cranio-spinal junction: displacement (“detachment”) of the dura mater and posterior atlanto-occipital membrane from the posterior arch of C1 (white arrows) by an epidural hematoma at the level of C1–C2 (asterisk) is visible). Combined ruptures of the anterior atlanto-axial membrane (white bold arrow) and stretching of the tectorial membrane (white bold dotted arrow). Axial T2-WI shows an epidural hematoma between the dura mater and the posterior arch of C1 (black arrows).

Считалось, что изменения сигнала крыловидной связки наблюдаются при хлыстовой травме [21], но последующие наблюдения выявили изменчивую морфологию и интенсивность сигнала крыловидной связки у здоровых добровольцев. Соответственно, следует с осторожностью интерпретировать её изменения при хлыстовой травме [13]. Кроме изменений сигнала от самих связок есть другие признаки их повреждения: расширение пространства между затылком и C1 или между C1 и C2 с соответствующими подобными отёку сигнальными изменениями в области связок; наличие крови рядом с острым разрывом крыловидной связки; смещение зуба C2 на контралатеральную сторону (рис. 4).

Авторы определяют различную чувствительность МРТ при выявлении повреждений мягких тканей: суммарно по всем мягкотканым структурам в пределах 46–71%, по дискам — 93%, ЗПС — 43–93%, ЖС — 67%, межжестким связкам — 36–100%, надостным связкам — 89% [13, 20, 22].

Травму межпозвоночного диска, выявленную при МРТ, можно классифицировать как повреждение диска или как посттравматическую грыжу диска (рис. 5) [20].

Повреждение диска распознаётся как асимметричное сужение или расширение изолированного дискового пространства и локального изменения сигнала внутри диска — отёк. Последнее в остром периоде позволяет отличить посттравматическую грыжу от нетравматической. Отмечается высокая частота посттравматических грыж (36%), хотя нет данных о том, что имеющийся у больных неврологический дефицит был связан с грыжей диска [22, 23]. Многоплоскостная МРТ очень полезна для оценки экструзии дисков и секвестрированных фрагментов дисков для вероятной закрытой репозиции вывихов позвоночника. МРТ очень чувствительна

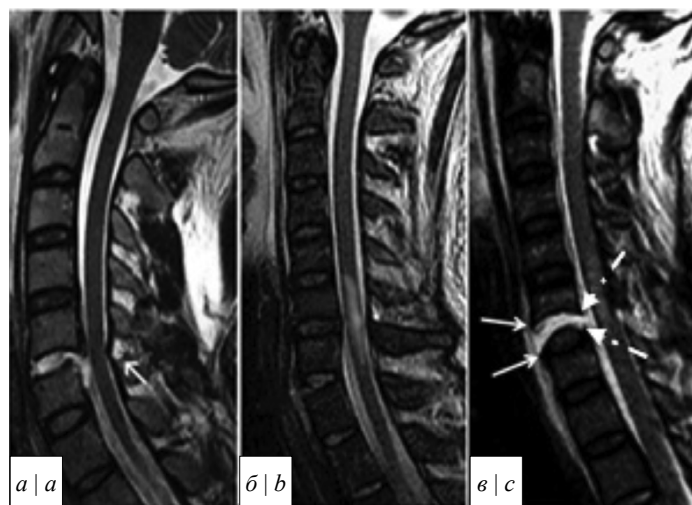


Рис. 5. Травматическая грыжа диска у 3 пациентов. Сагиттальная проекция T2-ВИ (а), STIR (б, в).

а — визуализируется грыжа диска C5–C6 и формирующийся секвестр, на протяжении которого имеется разрыв ЗПС, ЖС оттеснена кпереди подвязочной гематомой (стрелка); б — видна маленькая травматическая грыжа, однако при этом имеется большая интрамедуллярная зона с неоднородным гиперинтенсивным сигналом — гематомия/ушиб с выраженным отёком спинного мозга; в — травматическая грыжа межпозвоночного диска C6–C7 с разрывом ППС (белые стрелки) и ЗПС (пунктирные стрелки).

Fig. 5. Traumatic disc herniation. Sagittal projection T2-WI (a), STIR (b, c). There is visualized a herniated C5–C6 disc and a sequester is forming (a), during which there is a rupture of the posterior longitudinal ligament, the yellow ligament is pushed anteriorly by a subligamentous hematoma (arrow); another patient (b) — a small traumatic hernia is visible, however, there is a large intramedullary zone with a heterogeneous hyperintense signal — hematomyelia/contusion with severe spinal cord edema; the other patient (c) has a traumatic herniation of the C6–C7 intervertebral disc with a rupture of the anterior (white arrows) and posterior longitudinal ligaments (dotted arrows).

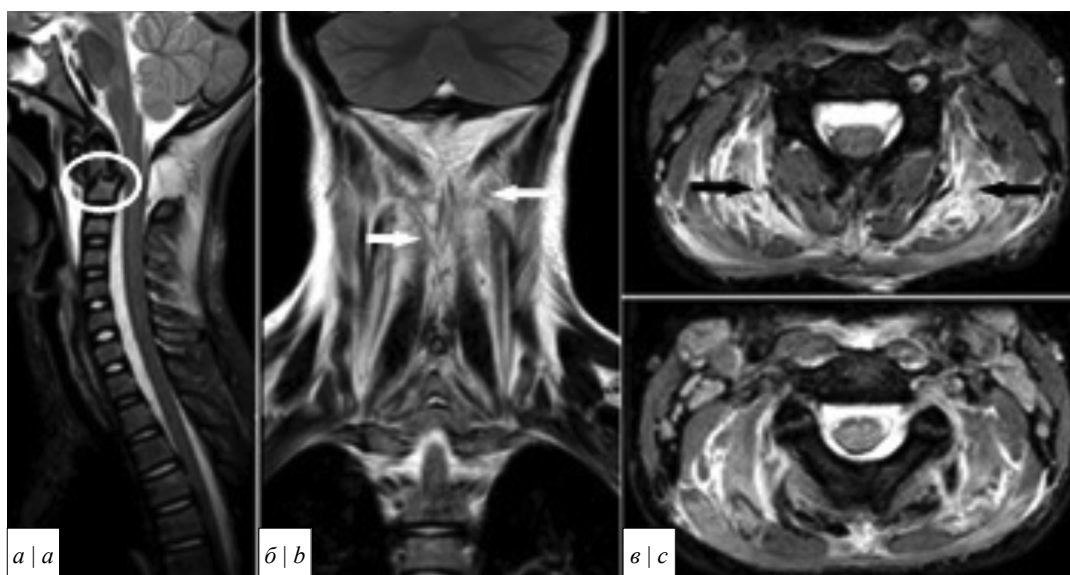


Рис. 6. МРТ шейного отдела позвоночника.

а — сагиттальная проекция, STIR; б — корональная проекция, T2-ВИ; в — аксиальная проекция. Перелом зуба C2, разрыв передней и задней продольной связок (а, белый круг), травма мышц — чётко прослеживается их отёк (б, в — стрелки).

Fig. 6. MRI of the cervical spine. Sagittal view, STIR (a), coronal view, T2-WI (b), axial view (c). C2 tooth fracture, rupture of the anterior and posterior longitudinal ligaments (a, white circle), muscle injury — their edema is clearly visible (b, c — arrows).

для обнаружения «скрытых» повреждений позвонков, в частности ушибов и компрессионных переломов. Она является практически единственным методом, визуализирующим отёк костного мозга в позвонках, лучше всего выявляемый в импульсной последовательности STIR в виде гиперинтенсивного сигнала (рис. 2, б).

В мягких тканях позвоночника, кроме связок при гиперэкстензии и переломах тел позвонков, могут возникать паравerteбральные повреждения мышц (рис. 6). Растяжение мышц характеризуется отёком, видимым на изображениях STIR в виде гиперинтенсивного сигнала, а кровоизлияние в мышцу будет иметь неоднородную интенсивность сигнала в зависимости от наличия различных степеней и стадий кровоизлияния, смешанного с отёком. Обычно изолированные повреждения мышц не имеют клинического значения, но могут быть признаком другого повреждения позвоночника.

Таким образом, МРТ является чувствительным методом диагностики повреждений мягких тканей и спинного мозга у детей, что позволяет адекватно анализировать состояние мягких тканей позвоночника, имеет решающее значение при определении состояния пациента с повреждением связок и нестабильностью шейного отдела позвоночника и непосредственно влияет на ведение больных и исход.

Литература

(п.п. 1–4; 6–11; 13–23 см. References)

- Залетина А.В., Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г., Садовой М.А., Соловьева К.С., Купцова О.А. Структура повреждений позвоночника у детей в регионах Российской Федерации. *Хирургия позвоночника*. 2017; 14(4): 52–60. <https://doi.org/10.14531/ss2017.4.52-60>
- Ахадов Т.А., Саруханян О.О., Кешишян Р.А. *Магнитно-резонансная томография спинальной травмы у детей*. М., 2012.

References

1. Platzner P., Jaindl M., Thalhammer G., Dittrich S., Kutscha-Lissberg F., Vecsei V., et al. Cervical spine injuries in pediatric patients. *J Trauma*. 2007; 62(2): 389–96. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000221802.83549.46>
2. Booth T.N. Cervical spine evaluation in pediatric trauma. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 198(5): W417–25. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.8150>
3. Devivo M.J. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord*. 2012; 50: 365–72. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.178>
4. Hale D.F., Fitzpatrick C.M., Doski J.J., Stewart R.M., Mueller D.L. Absence of clinical findings reliably excludes unstable cervical spine injuries in children 5 years or younger. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78(5): 943–8. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000603>
5. Zaletnina A.V., Vissarionov S.V., Baiburashvili A.G., Sadovoy M.A., Solov'eva K.S., Kuptsova O.A. The structure of spinal injuries in children in the regions of the Russian Federation. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2017; 14(4): 52–60. (in Russian) <https://doi.org/10.14531/ss2017.4.52-60>
6. Benedetti P.F., Fahr L.M., Kuhns L.R., Hayman L.A. MR imaging findings in spinal ligamentous injury. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175(3): 661–5. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.3.1750661>
7. Dundamadappa S.K., Cauley K.A. MR imaging of acute cervical spinal ligamentous and soft tissue trauma. *Emerg Radiol*. 2012; 19(4): 277–86. <https://doi.org/10.1007/s10140-012-1033-4>
8. Fiester P., Soule E., Rahmathulla G., Rao D. C1–C2 Dorsal epidural hematoma on cervical spine CT: A novel imaging sign of posterior atlanto-occipital membrane stripping injury. *Cureus*. 2021; 13(11): e19543; <https://doi.org/10.7759/cureus.19543>
9. Beckmann N.M., West O.C., Nunez D. Jr, Kirsch C.F.E., Aulino J.M., Broder J.S., et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Spine Trauma. *J Am Coll Radiol*. 2019; 16(5S): 264–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.02.002>
10. Bozzo A., Marcoux J., Radhakrishna M., Pelletier J., Goulet B. The role of magnetic resonance imaging in the management of acute spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2011; 28(8): 1401–11. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1236>
11. Hollingshead M.C., Castillo M. MRI in acute spinal trauma. *Applied Radiology*. 2007; 31–4.
12. Akhadov T.A., Sarukhanyan O.O., Keshishyan R.A. *Magnetic resonance imaging of spinal injury in children [Magnitno-rezonansnaya tomografiya spinal'noy travmy u detey]*. Moscow, 2012. (in Russian)
13. Lummel N., Zeif C., Kloetzer A., Linn J., Brückmann H., Bitterling H. Variability of morphology and signal intensity of alar ligaments in healthy volunteers using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(1): 125–30. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2255>
14. Shah K., Tikoo A., Kothari M.K., Nene A. Current concepts in pediatric cervical spine trauma. *Open Orthop J*. 2017; 11: 346–52. <https://doi.org/10.2174/1874325001711010346>
15. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine*. 1983; 8(8): 817–31. <https://doi.org/10.1097/00007632-198311000-00003>
16. Harris J.H. Spine, including soft tissues of the pharynx and neck. In: Harris J.H., Harris W.H. *The Radiology of Emergency Medicine*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
17. Cohen W.A., Giaque A.P., Hallam D.K., Linnau K.F., Mann F.A. Evidence-based approach to use of MR imaging in acute spinal trauma. *Eur J Radiol*. 2003; 48(1): 49–60. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(03)00201-8)
18. Daffner R.H., Deeb Z.L., Goldberg A.L., Kandabarow A., Rothfus W.E. The radiologic assessment of post-traumatic vertebral stability. *Skeletal Radiol*. 1990; 19(2): 103–8. <https://doi.org/10.1007/BF00197614>
19. Flanders A.E., Schwartz E.D. Spinal trauma. In: *Atlas SW (ed) Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011, Philadelphia, p. 1564–623.
20. Goradia D., Linnau K.F., Cohen W.A., Mirza S., Hallam D.K., Blackmore C.C. Correlation of MR imaging findings with intraoperative findings after cervical spine trauma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28(2): 209–15.
21. Krakenes J., Kaale B.R., Moen G., Nordli H., Gilhus N.E., Rorvik J. MRI assessment of the alar ligaments in the late stage of whiplash injury—a study of structural abnormalities and observer agreement. *Neuroradiology*. 2002; 44(7): 617–24. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0799-6>
22. Wang M.X., Beckmann N.M. Imaging of pediatric cervical spine trauma. *Emerg Radiol*. 2021; 28(1): 127–41. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01813-1>
23. Bilston L.E., Brown J. Pediatric spinal injury type and severity are age and mechanism dependent. *Spine*. 2007; 32(21): 2339–47. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181558886>

Сведения об авторах:

Божко Ольга Васильевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела лучевых методов диагностики, НИИ НДХиТ, bozhko_olga@mail.ru; **Ахадов Толибджон Абдуллаевич**, доктор мед. наук, проф., руководитель отдела лучевых методов диагностики, НИИ НДХиТ, akhadov@mail.ru; **Мещеряков Семен Владимирович**, канд. мед. наук; зав. отд-нием нейрохирургии НИИ НДХиТ; **Манжурцев Андрей Валерьевич**, науч. сотр., НИИ НДХиТ, andrey.man.93@gmail.com; **Мельников Илья Андреевич**, канд. мед. наук, врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики, НИИ НДХиТ, ilyamed@mail.ru; **Семёнова Наталия Александровна**, доктор биол. наук, канд. хим. наук, гл. науч. сотр., НИИ НДХиТ, nmr-semen@mail.ru; **Дмитренко Дмитрий Михайлович**, зав. отд-нием рентгенодиагностики НИИ НДХиТ, dmitrenich@mail.ru; **Хусаинова Дарья Николаевна**, науч. сотр. отдела ИТ НИИ НДХиТ, dsavina@yandex.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.06

Понина И.В., Новосёлова И.Н., Валиуллина С.А., Ахадов Т.А., Божко О.В., Лукьянов В.И., Попова О.В.

Особенности нутритивного статуса детей с позвоночно-спинномозговой травмой на ранних этапах восстановления

ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии», 119180, Москва, Россия

Введение. Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) запускает каскад метаболических реакций, приводящих к повышенному запросу в макронутриентах. Несвоевременная коррекция нутритивных потерь приводит к значимому снижению массы тела больного и увеличению числа алиментарно-зависимых осложнений.

Цель: определить особенности нутритивного статуса детей с ПСМТ на ранних этапах восстановления при реабилитации.

Материалы и методы. Наблюдали 50 детей в возрасте 7–17 лет с ПСМТ в 1-й месяц после травмы. Всем больным на протяжении 6 мес проводился мониторинг нутритивного статуса, включавший оценку антропометрических и лабораторных показателей, а также состояние компонентного состава плегированных конечностей с использованием МР-сканирования на высокопольном (1,5 Т) МР-томографе «Toshiba».

Результаты. Установлено наличие риска развития нутритивного дефицита у всех больных с ПСМТ. У этих больных к 1-му месяцу с момента травмы развивается недостаточность питания, приводящая к тканевому дисбалансу мышц повреждённых конечностей. Своевременная коррекция нутритивных потерь с использованием специализированных смесей и продуктов стандартного рациона позволяет стабилизировать прогрессирующую потерю массы тела и избежать осложнений, связанных с недостаточной алиментацией.

Заключение. Комплексный анализ нутритивного статуса является основой для определения адекватной нутритивной поддержки и диетологического сопровождения детей с ПСМТ.

Ключевые слова: *позвоночно-спинномозговая травма; дети; нутритивный статус; недостаточность питания; энтеральное питание*

Для цитирования: Понина И.В., Новосёлова И.Н., Валиуллина С.А., Ахадов Т.А., Божко О.В., Лукьянов В.И., Попова О.В. Особенности нутритивного статуса детей с позвоночно-спинномозговой травмой на ранних этапах восстановления. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 333–336. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-333-336>

Для корреспонденции: *Понина Ирина Витальевна*, врач педиатр отдела реабилитации ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии», ponina.irina@mail.ru

Участие авторов: Понина И.В. — концепция и дизайн исследования; Понина И.В., Новосёлова И.Н., Попова О.В. — сбор и обработка материала; Лукьянов В.А. — статистическая обработка материала; Понина И.В., Новосёлова И.Н. — написание текста; Ахадов Т.А., Божко О.В. — анализ результатов МРТ; Новосёлова И.Н. — редактирование; Валиуллина С.А. — общее руководство проведением исследования, редактирование, утверждение рукописи для публикации. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование было поддержано грантом Правительства г. Москвы «Диффузно-тензорные изображения (ДТИ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) спинного мозга в клинической практике (норма и позвоночно-спинномозговая травма)» (проект № 2112-9) и «Система комплексной реабилитации детей с острыми травматическими повреждениями на основе организационной модели с применением инновационных медико-конвергентных технологий» (проект № 2412-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.09.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Irina V. Ponina, Irina N. Novosyolova, Svetlana A. Valiullina, Tolibdzhon A. Akhadov, Olga V. Bozhko, Valeriy I. Lukyanov, Olga V. Popova

Features of the nutritional status in children with spinal cord injury at the early stages of recovery

Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, 119180, Russian Federation

Introduction. Spinal cord injury, like any severe injury, triggers a cascade of metabolic reactions leading to an increased demand for macronutrients. Untimely correction of nutritional losses leads to significant weight loss in the patient, and as a result, to an increase in the number of alimentary-dependent complications.

Materials and methods. The study included fifty spinal cord injury (SCI) children, aged of 7–18 years admitted to the Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma in Moscow within the first month after injury. All patients from the moment of admission and over the next 6 months had a dynamic monitoring of their nutritional status. It included examination of anthropometric and laboratory parameters, and examination of the state of component composition of plegic limbs using MR scanning on a high-field (1.5 T) Toshiba MR tomograph.

Results. The screening performed has revealed a risk of nutritional deficiency in all SCI patients. The findings were obtained indicating that in the majority of children of this category significant malnutrition had developed by the first month after the injury. Subsequently, it caused tissue imbalance in muscles of the plegic limbs. The timely correction of nutritional losses with special mixtures and standard diet products has stabilized the progressive weight loss and prevented complications associated with insufficient alimentation.

Conclusion. A regular comprehensive assessment of nutritional status is the basis for determining adequate nutritional support and diet for SCI children.

Keywords: *spinal cord injury; children; nutritional status; malnutrition; enteral nutrition*

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

For citation: Ponina I.V., Novosyolova I.N., Valiullina S.A., Akhadov T.A., Bozhko O.V., Lukyanov V.I., Popova O.V. Features of the nutritional status in children with spinal cord injury at the early stages of recovery. *Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 333–336. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-333-336>

For correspondence: Irina V. Ponina, pediatrician of the Rehabilitation Department of the Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, 119180, Russian Federation, ponina.irina@mail.ru

Contribution: Ponina I.V. — concept and design of the study; Ponina I.V., Novosyolova I.N., Popova O.V. — collection and processing of material; Lukyanov V.A. — statistical processing of the material; Ponina I.V., Novosyolova I.N. — writing text; Akhadov T.A., Bozhko O.V. — analysis of MRI results; Novosyolova I.N. — editing; Valiullina S.A. — general management of the study, editing, conclusion of the manuscript for publication. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Ponina I.V., <https://orcid.org/0000-0002-0060-7895>

Novosyolova I.N., <https://orcid.org/0000-0003-2258-2913>

Valiullina S.A., <https://orcid.org/0000-0002-1622-0169>

Akhadov T.A., <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>

Bozhko O.V., <https://orcid.org/0000-0002-4709-9461>

Popova O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4434-0659>

Acknowledgment. The study was supported by a grant from the Government of Moscow «Diffuse-tensor imaging (DTT) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the spinal cord in clinical practice (normal and spinal cord injury)» (project No. 2112-9) and «System of integrated rehabilitation of children with acute traumatic injuries based on an organizational model using innovative medical convergent technologies» (project No. 2412-9).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: September 05, 2022

Accepted: September 20, 2022

Published: October 31, 2022

Введение

Травматическое повреждение запускает каскад патологических реакций, приводящих к метаболическим нарушениям и характеризующихся повышенными потребностями в энергии и белке. Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) не является исключением. Гиперметаболизм и гиперкатаболизм острого периода травмы способствуют потере массы тела пациента, что является предиктором ухудшения клинических исходов. Недостаточность питания (НП) у госпитализированных больных провоцирует снижение их устойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды, адаптационных возможностей и иммунорезистентности. Всё это приводит к развитию алиментарно-зависимых осложнений, увеличению длительности госпитализации и расходов на здравоохранение [1–3].

У детей с ПСМТ риск развития НП составляет 51,1% [4]. У взрослых с аналогичной травмой нутритивный дефицит регистрируется в 40–50% случаев; при травме спинного мозга на уровне С7 и выше — до 63% [5, 6].

Несмотря на повышенный интерес к проблемам алиментации больных, формирование НП у детей с ПСМТ изучено недостаточно. Особенностью пациентов с ПСМТ является не просто уменьшение веса, а снижение мышечной массы ниже уровня повреждения, поэтому стандартные подходы к оценке компонентного состава тела у них неприменимы [7]. Согласно имеющимся рекомендациям, приоритетными способами оценки состояния мышечной и жировой массы у таких больных являются лучевые методы диагностики [8].

Цель: определить особенности нутритивного статуса детей с ПСМТ на ранних этапах восстановления при реабилитации.

Материалы и методы

Наблюдали 50 больных в 1-й месяц после травмы за период с 2014 по 2022 г., в возрасте 7–18 лет; 37 (74%)

мальчиков и 13 (26%) девочек. Средний возраст детей составлял $14,40 \pm 2,89$ года. В зависимости от уровня травмы все дети были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 29 детей с травмой шейного отдела спинного мозга, имеющих верхний парапарез/нижнюю параплегию, во 2-ю группу — 21 ребёнок с нижним парапарезом или нижней параплегией в результате травмы грудного и/или поясничного отдела спинного мозга.

Больных, имеющих риск по формированию нутритивного дефицита, выявляли с помощью оценочной шкалы STAMP. Массу тела пациента измеряли утром перед завтраком с помощью прикроватных весов SECA. Длину тела измеряли с помощью метрической ленты в положении лёжа на твёрдой поверхности — поворотом стола-вертикализатора с вертикальным упором для стоп. Определяли индекс массы тела (ИМТ). Степень отклонения данных вычисляли с использованием программы «WHO AnthroPlus» (2009). Всем пациентам проводился лабораторный мониторинг состояния белкового пула с определением показателей общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови и холестерина. Для определения компонентного состава тела использовались данные МРТ-исследования плегированных конечностей в области средней трети бедра. МР-сканирование осуществляли на высокопольном (1,5 T) МР-томографе («Toshiba»), позволяющих выполнять исследование обеих бёдер одномоментно. В протокол включены T1-ВИ, STIR импульсные последовательности в аксиальной и фронтальной проекциях, толщина срезов составила 10 мм, количество аксиальных срезов — 34, фронтальных — 15. Контрольное обследование выполняли на сроке 1, 3, 6 мес с момента получения травмы. Всем больным с момента поступления проводилась нутритивная поддержка согласно индивидуальным потребностям с помощью сипингов или продуктов стандартного рациона, учитывая вкусовые предпочтения пациентов. В раннем послеоперационном периоде 7 пациентам с высокой травмой шейного отдела

спинного мозга (выше C5) потребовалось зондовое питание стандартной смесью для энтерального питания с последующим переводом на общевозрастной стол с коррекцией потребностей сипингами к основному рациону. Определение энергопотребностей проводили с помощью непрямой калориметрии, потребность в белке рассчитывали по уровню азота мочевины суточной мочи.

Дизайн работы одобрен независимым локальным этическим комитетом. У всех больных получено добровольное информированное согласие.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы «Statistica v. 8.0» («StatSoft Ink.»). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что у больных через 1 мес после травмы формируется нутритивный дефицит. Высокий риск (4 и более баллов) регистрировался у 32 (65%) детей; средний уровень (1–3 балла) — у 18 (35%). Анализ структуры рисков выявил более высокий риск НП (до 75%) у пациентов 1-й группы, во 2-й группе преобладал средний риск НП (52%); $p < 0,024$.

Уменьшение массы тела на 1 мес составило $8,07 \pm 2,35\%$ от исходного веса до травмы у 41 (91%) детей, у 9 (9%) пациентов снижение массы тела не регистрировалось. Максимальная потеря массы тела (до 20%) зафиксирована у 3 больных, при этом не определено связи между потерей массы тела, уровнем травмы и исходным состоянием нутритивного статуса пациентов. Анализ антропометрических данных выявил наличие НП лёгкой степени по ИМТ у 23% пациентов, средней степени — у 22% детей, 53% имели росто-весовые показатели в пределах возрастного коридора, у 2% детей регистрировался избыточный вес.

У 12 (24%) пациентов отмечалось снижение уровня общего белка сыворотки крови — НП лёгкой степени, средняя степень НП регистрировалась у 5 (10%), ре-

ференсные значения содержания белка в крови — у 33 (66%) пациентов. Мониторинг уровня альбумина выявил его снижение до лёгкой степени НП у 24 (48%) больных, до значений средней степени НП — у 5 (10%) пациентов.

Абсолютное число лимфоцитов в крови у 29 (58%) больных соответствовало возрастным нормам. Снижение до лёгкой степени НП отмечено у 5 (30%) детей. Показатели средней степени нутритивного дефицита встречались у 15 (10%) пациентов, у 1 больного абсолютное число лимфоцитов не превышало 800, что соответствовало тяжёлой степени НП. Уровень общего холестерина в крови был снижен у 13 (33%) пациентов. Взаимосвязи между низкими показателями ИМТ и уровнем повреждения не установлено. Также не выявлено корреляций между низкими показателями ИМТ и лабораторными маркерами. Наибольший дефицит определялся по уровню альбумина крови — у 52% больных с ПСМТ. Число больных, имевших показания к нутритивной поддержке, составило 44 (94%).

Таким образом, комплексный анализ нутритивного статуса позволяет своевременно выявить формирующийся нутритивный дефицит у больных с ПСМТ (рис. 1).

Мониторинг нутритивного статуса в течение 6 мес активной реабилитации показал улучшение соматометрических и лабораторных данных. К 3 мес с момента травмы выявлено увеличение числа детей с нормотрофией до 73%. Число больных с НП лёгкой степени снизилось до 16%, среди них у 3 больных выявлено ожирение. Отмечена нормализация уровней общего белка в крови у всех больных, а у 10% детей определялось снижение уровня альбумина, холестерина и абсолютно-го числа лимфоцитов крови до значений лёгкой степени нутритивного дефицита. Через 6 мес после травмы нормотрофия была определена у 20 (83%) пациентов, у 2 детей выявлена лёгкая НП и 2 больных имели ИМТ, соответствующий ожирению. Показатели белкового пула находились в диапазоне референсных значений, отмечалось снижение абсолютного числа лимфоцитов у 6 (25%) больных.

Оценка нутритивного статуса больных в динамике показала эффективность проводимых реабилитационных мероприятий. Значения ИМТ приближались к возрастным показателям, а к 3-му месяцу с момента травмы мы не выявили детей с НП средней степени. Число больных с НП лёгкой степени к 6 мес после травмы снизилось с 24% до 8% ($p < 0,006$; рис. 2). При этом была выявлена нормализация содержания общего белка в сыворотке крови к 3 мес с момента травмы и уровня альбумина к 6 мес у всех больных.

Анализ компонентного состава плегированных конечностей через 3 и 6 мес с момента травмы выявил признаки атрофии мышц бёдер у 16% больных уже через 3 мес. К 6 мес увеличилось число больных, имевших признаки уменьшения поперечного сечения мышц бедра, до 36%, у 5 пациентов эти изменения сопровождались появлением линейных жировых включений в межмышечном пространстве или увеличением объёма бёдер за счёт накопления жировой клетчатки (рис. 3, 4). При этом не обнаружено зависимости между развитием атрофии мышц плегированных конечностей и уменьшением ИМТ.

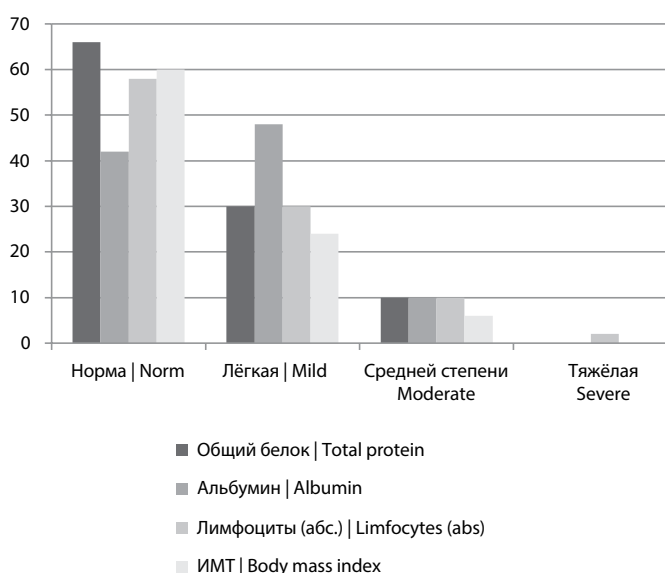


Рис. 1. Комплексный анализ нутритивного статуса детей с ПСМТ в 1-й месяц с момента травмы.

Fig. 1. Comprehensive assessment of the nutritional status of children with vertebral SCI 1 month after the moment of injury.

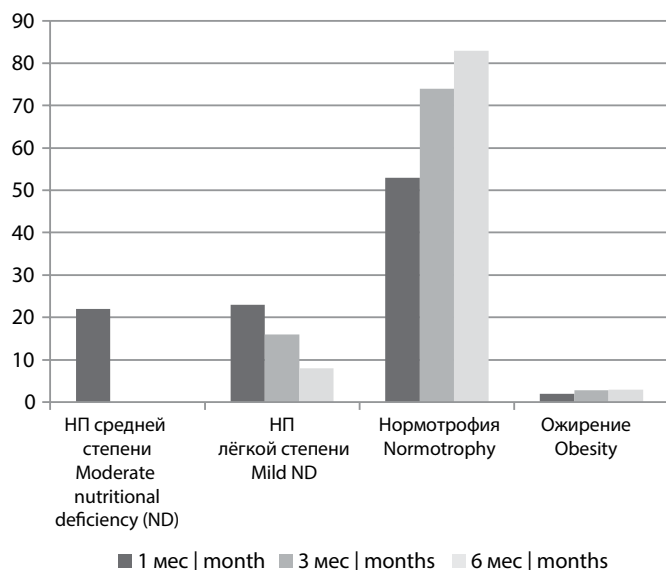


Рис. 2. Показатели ИМТ в динамике на фоне проведения нутритивной поддержки.

Fig. 2. Trend in body mass index indices against the background of nutritional support.

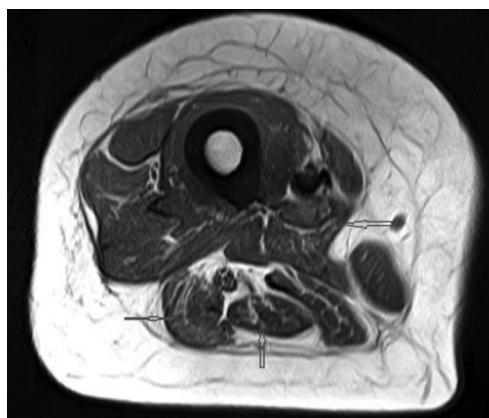


Рис. 3. МРТ-картина мышц бедра пациента 16 лет через 6 мес после травмы.

Fig. 3. MRI image of the thigh muscles in the 16-year patient 6 months after the injury.

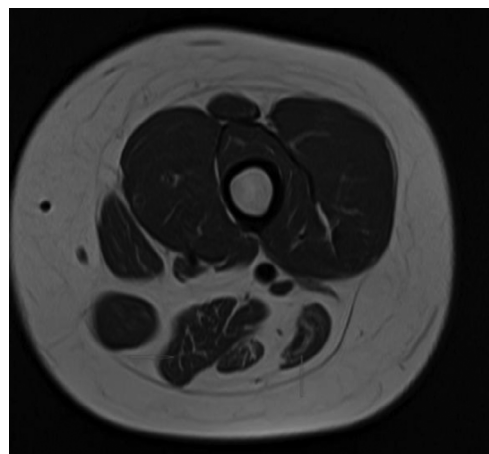


Рис. 4. МРТ-картина мышц бедра девочки 13 лет через 1 год после травмы.

Fig. 4. MRI image of the thigh muscles in a 13-year girl 1 year after the injury.

Обсуждение

Комплексный анализ нутритивного статуса с определением рисков развития НП у детей с ПСМТ позволяет своевременно разработать адекватную тактику коррекции алиментарных нарушений. Установленные нами закономерности свидетельствуют о том, что на ранних этапах восстановления фактически все больные с ПСМТ нуждались в нутритивной поддержке. Показаниями к назначению дополнительной алиментации являлись, прежде всего, низкие показатели белкового пула, а также уменьшение массы тела более чем на 5% от её значений до травмы. Динамический контроль антропометрических и лабораторных показателей позволяет своевременно оценивать эффективность проводимой нутритивной поддержки. Нутритивная поддержка детей с ПСМТ на ранних этапах восстановления с динамическим контролем трофологического статуса должна быть включена в стандарты оказания ранней реабилитационной помощи детям с ПСМТ.

Литература/References

1. Dijkink S., Meier K., Krijnen P., Yeh D.D., Velmahos G.C., Schipper I.B. Malnutrition and its effects in severely injured trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020; 46(5): 993–1004. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01304-5>
2. Dipasquale V., Cucinotta U., Romano C. Acute Malnutrition in Children: Pathophysiology, Clinical Effects and Treatment. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2413. <https://doi.org/10.3390/nu12082413>
3. Black R.E., Victora C.G., Walker S.P., Bhutta Z.A., Christian P., de Onis M., et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013; 382(9890): 427–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X)
4. Wang Y.J., Zhou H.J., Liu P.J., Liu G.L., Zheng Y., Wei B., et al. Risks of undernutrition and malnutrition in hospitalized pediatric patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2017; 55(2): 247–54. <https://doi.org/10.1038/sc.2016.113>
5. Wong S., Derry F., Jamous A., Hirani S.P., Grimble G., Forbes A. The prevalence of malnutrition in spinal cord injuries patients: a UK multicentre study. *Br J Nutr.* 2012; 108(5): 918–23. <https://doi.org/10.1017/S0007114511006234>
6. Dawodu T.S., Scott D.D., Chase M. *Nutritional management in the rehabilitation setting.* <https://doi.org/emedicine.medscape.com/article/318180-overview>
7. Levine A.M., Nash M.S., Green B.A., Shea J.D., Aronica M.J. An examination of dietary intakes and nutritional status of chronic healthy spinal cord injured individuals. *Paraplegia.* 1992; 30(12): 880–9. <https://doi.org/10.1038/sc.1992.165>
8. Spungen A.M., Wang J., Pierson R.N. Jr, Bauman W.A. Soft tissue body composition differences in monozygotic twins discordant for spinal cord injury. *J Appl Physiol.* 2000; 88(4): 1310–5. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.4.1310>
9. Van der Scheer J.W., Totosty de Zepetnek J.O., Blauwet C., Brooke-Wavell K., Graham-Paulson T., Leonard A.N., et al. Assessment of body composition in spinal cord injury: A scoping review. *PLoS One.* 2021; 16(5): e0251142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251142>

Сведения об авторах:

Новосёлова Ирина Наумовна, доктор мед. наук, врач невролог, врач ЛФК, зав. отд-нием физической реабилитации ГБУЗ НИИ НДХиТ, i.n.novoselova@gmail.com; **Валиуллина Светлана Альбертовна**, доктор мед. наук, проф., первый заместитель директора, руководитель отдела реабилитации ГБУЗ НИИ НДХиТ; гл. внештатный детский специалист ДЗ города Москвы по реабилитации и санаторно-курортному лечению, ГБУЗ НИИ НДХиТ; **Ахадов Толибджон Абдуллаевич**, доктор мед. наук, проф., руководитель отдела лучевых методов диагностики, ГБУЗ НИИ НДХиТ; **Божко Ольга Васильевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела лучевой диагностики ГБУЗ НИИ НДХиТ, bozhko_olga@mail.ru; **Лукьянов Валерий Иванович**, стар. науч. сотр. отдела реабилитации ГБУЗ НИИ НДХиТ; **Попова Ольга Владимировна**, врач ФРМ отд-ния физической реабилитации, oglapopova@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022
УДК 616.711:616-018.2-053.2:615.83

Метальников А.И.^{1,2}, Тен Ю.В.^{1,3}, Строзенко Л.А.¹

Комплексное восстановительное лечение нарушений осанки у детей с дисплазией соединительной ткани

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», 656038, Барнаул, Россия;

²КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 9», 656057, Барнаул, Россия;

³КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», 656019, Барнаул, Россия

Введение. При дисплазии соединительной ткани (ДСТ) поражения характеризуются распространённостью и системностью, в патологический процесс вовлечены многие органы и системы.

Цель: разработать комплексную программу восстановительного лечения нарушений осанки у детей на фоне ДСТ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 90 детей в возрасте 4–17 лет. Из них 60 пациентов с ДСТ были распределены на опытную группу (30 детей) и группу сравнения (30 детей). Под диспансерным наблюдением эти дети с ДСТ находились с 2010 по 2020 г. Референтную группу составили 30 условно здоровых детей того же возраста. Все дети комплексно обследовались. Всем пациентам с ДСТ весь период диспансерного наблюдения проводили комплексное восстановительное лечение с использованием методов лечебной физкультуры, плавания и обучения пациентов в образовательной школе «Коррекция осанки» для детей.

Результаты. У всех детей с ДСТ выявлены характерные признаки наследственных нарушений развития соединительной ткани. Установлено повышение концентраций оксипролина в сыворотке крови и увеличение экскреции с мочой оксипролина и кальция. Через 5 лет от начала проведения реабилитационных мероприятий отмечалось увеличение выносливости мышц спины, минимальное число патологических проявлений, в том числе артритов, артралгических синдромов, кокцигодиний. Через 10 лет у детей опытной группы в возрасте 14 лет формировались хорошая осанка и состоятельный мышечный корсет, отмечено минимальное число осложнений. Пациенты группы сравнения чаще предъявляли жалобы на чувство усталости, длительные некупируемые боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, слабый мышечный корсет.

Заключение. При выявлении признаков ДСТ у детей следует проводить длительное диспансерное наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях с включением комплекса восстановительного лечения в сочетании с упражнениями лечебной физкультуры и реабилитационными мероприятиями. При начальных проявлениях ДСТ со стороны позвоночника детям следует рекомендовать использование спинодержателя или полужёсткого корсета на время усиленных нагрузок, выполнения уроков, длительных тренировок.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; дети; нарушения осанки; восстановительное лечение; комплексная программа

Для цитирования: Метальников А.И., Тен Ю.В., Строзенко Л.А. Комплексное восстановительное лечение нарушений осанки у детей с дисплазией соединительной ткани. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 337–343. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-337-343>

Для корреспонденции: Метальников Антон Иванович, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. каф. хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, ametalnikov@yandex.ru

Участие авторов: Метальников А.И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка материала; Тен Ю.В., Строзенко Л.А. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.08.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Anton I. Metalnikov^{1,2}, Yuri V. Ten^{1,3}, Ludmila A. Strozenko¹

Comprehensive restorative treatment of posture disorders in children with connective tissue dysplasia

¹Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation;

²Children's City Polyclinic No. 9, Barnaul, 656057, Russian Federation;

³Altai Regional Clinical Center for Maternal and Childhood, Barnaul, 656019, Russian Federation

Aim is to develop a comprehensive program of restorative treatment of posture disorders in children against the background of connective tissue dysplasia.

Materials and methods. Ninety children aged from 4 to 17 years were under observation. Of these, 60 patients with connective tissue dysplasia (CTD) were divided into an experimental group (30 children) and a comparison group (30 children). These CTD children were under medical supervision from 2010 to 2020. The reference group consisted of 30 conditionally healthy children of the same age. All children were comprehensively examined. All CTD patients during the entire period of dispensary observation underwent comprehensive restorative treatment using methods of physical therapy, swimming and teaching patients at the educational school "Posture Correction" for children. The data obtained were processed statistically.

Results. Characteristic signs of hereditary disorders of connective tissue development were revealed in all CTD children. An increase in the concentration of oxyproline in the blood serum and an increase in urinary excretion of oxyproline and calcium were found. After 5 years from the start of rehabilitation measures, there was an increase in endurance of the back muscles, a minimum

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

number of pathological manifestations, including arthritis, arthralgic syndromes, coccygodynia. Ten years later, at the age of 14 years, the children of the experimental group formed a good posture, a well-off muscular corset and a minimal number of complications. Patients of the comparison group during the observation process more often complained of a feeling of fatigue, prolonged, incurable pain in the thoracic and lumbar spine, weak muscle corset.

Conclusion. If CTD signs are detected in children, long-term dispensary observation should be carried out in outpatient conditions with the inclusion of a set of exercises of physical therapy and other rehabilitation measures. With the initial CTD manifestations on the part of the spine, children should be recommended to use a back support or a semi-rigid corset for the duration of increased loads, lessons, and long training sessions.

Keywords: *connective tissue dysplasia; children; posture disorders; restorative treatment; comprehensive program*

For citation: Metalnikov A.I., Ten Yu.V., Strozenko L.A. Comprehensive restorative treatment of posture disorders in children with connective tissue dysplasia. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. Russian pediatric journal*. 2022; 25(5): 337–343. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-337-343>

For correspondence: Anton I. Metalnikov, MD, PhD, Associate Professor, Acting head Department of Surgical Diseases of Pediatrics, Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation, ametalnikov@yandex.ru

Contribution: Metalnikov A.I. — concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text, statistical processing of the material; Ten Yu.V., Strozenko L.A. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Metalnikov A.I., <https://orcid.org/0000-0001-5383-0225>

Ten Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-4002-6478>

Strozenko L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: August 25, 2022

Accepted: September 20, 2022

Published: October 31, 2022

Введение

При диагностированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей разного возраста деятельность детского ортопеда-травматолога направлена преимущественно на диспансеризацию пациентов с нарушениями осанки и повышение эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при этих формах патологии. Актуальность темы обусловлена распространённостью и системностью поражений при ДСТ, вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, в том числе костно-суставной, с формированием прогнозируемых осложнений [1–5]. Изменились контингент больных с различными формами патологии опорно-двигательного аппарата и течение патологического процесса у детей на фоне сопутствующих диспластических процессов [6–8]. Под ДСТ у детей понимают генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушениям формирования органов и систем, имеющие прогрессивное течение [1, 9]. Синонимами являются соединительнотканная недостаточность, наследственные коллагенопатии. Дисплазии костной системы, которые носят генерализованный характер и связаны с нарушениями онтогенеза костной ткани, следует расценивать как костные дисплазии [3, 6, 10].

В основе ДСТ лежат мутации генов, которые регулируют синтез основного вещества и коллагеновых волокон соединительной ткани [11–15]. Клинические синдромальные проявления ДСТ, в частности, со стороны позвоночника у детей разнообразны [16–19]. Внешний вид таких больных и повышенная ломкость костей скелета сочетаются с патологией внутренних органов. Гипермобильность суставов,

неправильная осанка в раннем детском возрасте являются базисными симптомами ДСТ [1, 19]. У детей более распространены недифференцированные формы ДСТ, которые диагностируются с помощью фенотипических признаков, не укладывающихся ни в одну из типичных форм патологии (синдром Элерса–Данлоса, синдром Марфана, несовершенный остеогенез) [20, 21]. Патологические изменения со стороны позвоночника (плоская спина, круглая спина, идиопатический сколиоз) чаще выявляются у детей. Наряду с изменениями со стороны позвоночника отмечаются деформации конечностей. Важным фенотипическим признаком ДСТ является изменённая окраска склер — характерный признак патологии. У всех пациентов встречается своеобразная окраска белковой оболочки глазного яблока — от интенсивно синего цвета до голубого с сероватым оттенком [1–3]. Установлено увеличение числа больных, симптоматика которых не укладывается в принятое понимание ДСТ [22].

Особого внимания заслуживают дети с нарушениями осанки во фронтальной и сагиттальной плоскостях, плоской и круглой спиной на фоне ДСТ [23–26]. Классически идеальное статическое выравнивание осанки (при взгляде сбоку) определяется как прямая линия (линия тяжести), которая проходит через мочку уха, тела шейных позвонков, кончик плеча, посередине грудной клетки, через тела поясничных позвонков, немного сзади тазобедренного сустава, немного впереди оси коленного сустава и только перед боковой лодыжкой [27–30]. Такие прогнозируемые осложнения ДСТ, как остеохондропатии позвоночника, сколиотические деформации, ранние проявления ювенильного остеохондроза, чаще выявляются в возрасте 9–14 лет и локализуются в средне-грудном отделе позвоночника [31–33]. При этом ещё не разработаны научно обоснованные методов лечения и ранней профилактики нарушений осанки и повреждений позвоночника у этих больных.

Цель работы: разработать комплексную программу восстановительного лечения нарушений осанки у детей на фоне ДСТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 90 детей в возрасте 4–17 лет. Из них 60 пациентов с ДСТ были распределены на опытную группу (30 детей) и группу сравнения (30 детей). В эти группы целенаправленно включались пациенты с фенотипическими признаками ДСТ. Под диспансерным наблюдением эти дети с ДСТ находились с 2010 по 2020 г. Референтную группу составили 30 условно здоровых детей того же возраста. В каждой группе было 15 мальчиков и 15 девочек. Критерии диагностики и степень тяжести ДСТ учитывали при помощи балльной оценки значимости фенотипических признаков по Т. Милковска-Димитрова [34]. Определение степени выраженности диспластических проявлений у каждого ребёнка в группах проводили по сумме баллов. Сумма баллов до 12 расценивалась как вариант нормы. При умеренной степени тяжести — 23 балла. При выраженной степени тяжести — 24 и более баллов [35, 36].

Для биохимических исследований крови и мочи использовали автоматические биохимические анализаторы, с помощью которых определяли концентрации общего кальция в сыворотке крови и моче, неорганического фосфора в крови и моче, щелочной фосфатазы в крови, оксипролина в крови и моче.

Все пациенты с недифференцированной ДСТ были взяты на диспансерный учёт. Амбулаторно-поликлинический этап предусматривал врачебное наблюдение всех детей с ДСТ у детского ортопеда-травматолога 1 раз в 4 мес, при необходимости в индивидуальном порядке 1 раз в 3 мес. Все 60 детей с нарушениями осанки прошли курс индивидуальной подготовки в образовательной школе «Коррекция осанки», организованной на базе поликлиники. Основная цель занятий в школе — ранняя профилактика осложнений ДСТ в процессе роста и развития детей.

Задачами амбулаторного этапа явились: создание охранительно-тренировочного режима и благоприятных условий для функционального восстановления позвоночника с социальной и психологической адаптацией больных, формирование мышечного корсета, профилактика осложнений ДСТ — сколиотической деформации грудного отдела позвоночника, остеохондропатий позвоночника, раннего ювенильного остеохондроза. При выявлении нарушений осанки значимым моментом реабилитации являлась разгрузка повреждённого сегмента позвоночника [6, 37, 38]. При наличии болевых ощущений купировали болевой синдром, рекомендовали обезболивающие мази, нестероидные противовоспалительные препараты. Специальные лечебно-профилактические курсы для пациентов с ДСТ опытной группы проводились инструктором лечебной физической культуры в форме персонифицированной лечебной гимнастики на шведской стенке и ортопедическом мяче в условиях поликлиники 2 раза в неделю по 1,5 ч в течение 3 лет. Упражнения включали ползание по шведской стенке вверх с выбросом нижней опоры, которое чередовали с упражнением «рыбка», когда в положении на животе с выпрямленными ногами и руками ребёнок прогибался

назад и максимально длительно (от 5 до 10 мин) находился в таком положении. Первое занятие проводили в течение 20–30 мин в первой половине дня. Физические упражнения для детей подбирали индивидуально, основываясь на восстановлении нарушенных функций и создании мышечного корсета. Лечебное плавание стилем брасс в бассейне проводили 3 раза в неделю по 1 ч в течение 3 лет. Массаж мышц спины проводили по 10 сеансов по 30 мин ежедневно в утренние часы через 1 ч после завтрака ежемесячно в течение 3 лет. Проводили также чрезкожную электростимуляцию мышц спины, выпрямляющих позвоночник, в течение 15 дней по 20 мин (надпороговая сила тока 40 мА, частота 20 Гц, прерывисто, продолжительностью по 3 с), 4 курса в год в течение 3 лет.

Комплексы упражнений формировались в зависимости от общего состояния детей с ДСТ, режимы физической активности были индивидуализированы. При необходимости назначали ортопедический корсет на грудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника (4 ч в день в течение 6 мес). Весь период наблюдения детям с ДСТ рекомендовали спать на жёсткой постели в зависимости от характера деформации позвоночника.

Особое внимание отводилось режиму питания детей с ДСТ. Рекомендовалось питание, обогащённое белками, аминокислотами, микроэлементами, витаминами. Все дети с ДСТ получали биологически активную добавку «Кальцимакс», содержащую кальций в форме гидроксиапатита, микроэлементы, хондроитинсульфат, витамины по 1 капсуле утром и вечером после еды в течение 1 мес, повторные курсы лечения проводили 3 раза в год в течение 3 лет.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием программы «Statistica 6.1 for Windows» («StatSoft Inc.»). Определяли непарный критерий Стьюдента для зависимых выборок и вычисляли значимость различий между группами (p). Использовали также критерий Пирсона (χ^2). За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Дизайн работы был одобрен независимым локальным этическим комитетом. Родители детей подписали добровольное информированное согласие.

Результаты

У 60 наблюдавшихся детей выявлены характерные фенотипические признаки ДСТ средней тяжести ($23,0 \pm 1,7$ балла). Основными признаками были нарушения осанки (100%), гипермобильность суставов (100%), килевидная (20%) или воронкообразная (7%) грудная клетка, плоско-вальгусное положение стоп (35%), гипотония мышц живота (100%), бледность кожных покровов (75%), миопия (65%), дискинезия желчевыводящих путей (38%), дисбиоз (95%), инфекционно-аллергический артрит (15%). В анамнезе (до года жизни) у пациентов опытной группы и группы сравнения диагностировали дисплазию тазобедренных суставов (50% случаев), кривошею миогенную (20%) другие аномалии развития со стороны костно-суставной системы (30%). Нарушения осанки во фронтальной и сагиттальной плоскостях были диагностированы в возрасте 4–5 лет на профилактических осмотрах у всех пациентов в период их пребывания в детском дошкольном учреждении.

Лабораторные показатели изменений биомаркёров метаболизма соединительной ткани у детей с ДСТ средней тяжести при постановке на диспансерный учёт отличались от уровней у детей референтной группы (табл. 1). Концентрации оксипролина в сыворотке крови детей опытной группы и группы сравнения были существенно увеличены по сравнению с уровнями у практически здоровых детей. При этом экскреция оксипролина с мочой была значительно большей у всех детей с ДСТ, чем у детей референтной группы. Вместе с тем уровень кальция в моче у детей с ДСТ был существенно выше, чем у здоровых детей. Выявленные изменения концентраций оксипролина в крови и нарушения его почечной экскреции указывают на формирование патологии соединительной ткани у обследованных детей. Эти значимые нарушения метаболизма соединительной ткани свидетельствуют о формировании ДСТ средней тяжести у обследованных нами пациентов.

В эти же сроки наблюдения пациенты группы сравнения предъявляли жалобы на чувство усталости, слабый мышечный корсет, длительные, некупируемые бо-

ли в грудном и поясничном отделах позвоночника, в том числе при пальпации остистых отростков (табл. 2). На начальных этапах диспансерного наблюдения у детей с ДСТ функциональные показатели статики и динамики существенно не различались.

Через 5 лет от начала проведения комплекса восстановительного лечения у пациентов выявлено увеличение выносливости мышц спины, минимальное число связанных форм патологии, в том числе артритов, артралгических синдромов, кокцигодиний. У детей группы сравнения чаще выявлялась болезнь Шейермана–Мау (юношеский кифоз) — наследственная дорсопатия, основным клиническим проявлением которой является патологическое искривление позвоночника по типу кифоза. При этом часто поражались VII–X грудные позвонки, хотя возможны и другие локализации, а также сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника, ранний ювенильный остеохондроз (табл. 3).

Как показано в табл. 3, частота выявления осложнений у детей опытной группы с нарушением осанки на фоне ДСТ была значительно меньшей, чем у детей груп-

Таблица 1 / Table 1

Изменения биомаркеров метаболизма соединительной ткани у детей с ДСТ средней тяжести ($M \pm m$)
Changes in biomarkers of connective tissue metabolism in children with moderate connective tissue dysplasia (CTD) ($M \pm m$)

Показатель Index	Опытная группа Observation group ($n = 30$)	Группа сравнения Comparison group ($n = 30$)	Референтная группа Reference group ($n = 30$)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1	2	3			
Кальций крови, ммоль/л Blood calcium, mmol/l	2.38 ± 0.02	2.37 ± 0.01	2.38 ± 0.02	0.977	0.981	0.832
Фосфор крови, ммоль/л Blood phosphorus, mmol/l	1.54 ± 0.02	1.58 ± 0.01	1.57 ± 0.02	0.319	0.677	0.946
Кальций мочи, ммоль/л Urinary calcium, mmol/l	3.69 ± 0.07	3.67 ± 0.08	2.33 ± 0.09	0.999	< 0.001	< 0.001
Фосфор мочи, ммоль/л Urinary phosphorus, mmol/l	24.89 ± 0.39	25.37 ± 0.51	25.32 ± 0.64	0.841	0.922	0.999
Оксипролин крови, мкмоль/л Blood oxypoline, $\mu\text{mol/l}$	27.20 ± 0.46	27.21 ± 0.36	15.09 ± 0.07	0.999	< 0.001	< 0.001
Гидроксипролин мочи, мкм/мг креатинина Urine hydroxypoline, $\mu\text{m/mg creatinine}$	26.21 ± 0.37	26.58 ± 0.33	19.48 ± 0.04	0.843	< 0.001	< 0.001

Примечание. p — критерий Пирсона (χ^2).

Note. p — Pearson's test (χ^2).

Таблица 2 / Table 2

Частота выявления функциональных нарушений у детей с ДСТ
Prevalence of detection of functional disorders in CTD children

Симптом Symptom	Опытная группа Observation group ($n = 30$)		Группа сравнения Comparison group ($n = 30$)		P
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Усталость мышц спины Back fatigue	26	86.7	27	90	1.000
Болезненность при пальпации остистых отростков Pain in palpation of the spinous processes	30	100	30	100	1.000
Слабый мышечный корсет Weak muscular corset	30	100	30	100	1.000

Примечание. В скобках — %.

Note. In parentheses — %.

Таблица 3 / Table 3

Частота выявления осложнений у подростков с ДСТ
The prevalence of detection of complications in CTD adolescents

Осложнение Complication	Опытная группа Observation group (n = 30)	Группа сравнения Comparison group (n = 30)	Референтная группа Control group (n = 30)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1	2	3			
Болезнь Шейермана–May Scheuermann disease	5 (16.7)	17 (50)	3 (10)	0.0028	0.706	0.0003
Сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника Scoliotic deformity of the thoracic spine	2 (6.7)	8 (26.7)	0 (0)	0.798	0.492	0.005
Ювенильный остеохондроз грудного отдела Juvenile osteochondrosis of the thoracic region	0 (0)	5 (16.7)	0 (0)	0.052	1.000	0.052

Примечание. В скобках — %

Note. In parentheses — %.

пы сравнения, что указывает на целесообразность ранней диспансеризации и активного восстановительного лечения в амбулаторных условиях на базе городской детской поликлиники. Через 5 лет динамического наблюдения за пациентами обеих групп показатели статистики и динамики значительно различались: в группе сравнения усталость спины определялась в 66,7% случаев, болезненность при пальпации остистых отростков — в 50%, слабый мышечный корсет — в 83,3%, в отличие от пациентов опытной группы, где представленные симптомы не диагностировались.

Через 10 лет курса восстановительного лечения у пациентов опытной группы формировалась хорошая осанка, отмечался состоятельный мышечный корсет и минимальное число осложнений. При этом в группе сравнения сохранялись функциональные нарушения статистики и динамики в виде усталости спины у 50% детей, болезненности при пальпации остистых отростков позвонков — у 33,3%, слабый мышечный корсет — у 83,3% ($p < 0,001$).

Обсуждение

Длительное мониторингирование состояния детей с ДСТ показало значимость непрерывного длительного комплексного восстановительного лечения для предупреждения формирования нарушений осанки и уменьшения числа прогнозируемых осложнений ДСТ (идиопатический сколиоз, болезнь Шейермана–May, ранний юношеский остеохондроз). Выявлены группы больных среди детей младшего возраста в детских дошкольных учреждениях, предрасположенных к развитию этих осложнений, характерных для детей в период интенсивного линейного роста. Нарушения осанки у детей с ДСТ можно исправить с помощью специальных методов коррекции осанки [27, 39, 40]. При этом дети, прошедшие образовательный курс, понимают, что правильная осанка — это не просто нормальное положение позвоночника, это привычное правильное его положение. Они обучаются способам исправления своей осанки, осознанно и регулярно используют различные виды физической активности, которая развивает мышечный каркас спины: упражнения лечебной физкультуры, физиотерапевтические процедуры, плавание и другие варианты физической деятельности [41, 42].

Нами разработаны методы восстановительного комплексного лечения детей с нарушениями осанки, плоской спиной, предрасполагающими к развитию стойкого бокового искривления позвоночника, болезни Шейермана–May (юношеский кифоз) и других остеохондропатий, раннего ювенильного остеохондроза. Применение этих методов в течение длительного времени позволило уменьшить частоту неблагоприятных исходов. При этом определена значимость обучения детей с ДСТ в образовательной школе «Коррекция осанки» [43].

Таким образом, в течение 10-летнего периода наблюдения у детей основной группы формировалась хорошая осанка, отмечались состоятельный мышечный корсет, минимальное число осложнений. Следовательно, при выявлении фенотипических признаков ДСТ у детей 4–5 лет следует проводить диспансеризацию и комплексное восстановительное лечение нарушений осанки в амбулаторно-поликлинических условиях в течение длительного времени. При выявлении таких форм нарушений осанки, как плоская спина, сутулая спина, круглая спина, следует проводить лечение на ранних этапах. Пациентам с нарушениями осанки, находящимся в группе риска по формированию юношеского кифоза, в дошкольном, школьном, подростковом возрасте нужно рекомендовать комплексные профилактические программы с использованием персонифицированных комплексов упражнений лечебной физкультуры.

При начальных проявлениях патологических изменений позвоночника при ДСТ у детей нужно использовать корсет для коррекции осанки — это один из самых простых способов [27]. Такой корсет помогает восстановить физиологически правильное положение плечевого пояса, снять чрезмерную нагрузку с позвонков поясничного и грудного отделов позвоночника при сохранении нормального мышечного тонуса. Корсет для коррекции осанки фиксирует спину ребёнка в правильном положении. Специальные эластичные корсетные пластины способствуют равномерному распределению нагрузки по обе стороны позвоночника и симметричному развитию мышечной системы [44].

Контролем эффективности коррекции нарушений осанки у детей с ДСТ могут служить изменения параметров прогностической модели нарушений осанки и прогрессирования подросткового идиопатического ско-

лиоза, основанной на 3D-параметрах позвоночника, уже при первом посещении больного и оценка соответствия системы анализа осанки на основе компьютерной визуализации для выявления постуральной деформации [45, 46].

Литература

(п.п. 5–26; 28–33; 36–46 см. References)

1. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., Аббакумова Л.Н., Бржеский В.В., Вершинина М.В., Воронцова Т.Н. и др. *Дисплазия соединительной ткани*. СПб.: Элби; 2009.
2. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19(3): 5–11.
3. Аббакумова Л.Н. *Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей*. СПб.; 2008.
4. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. *Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: Руководство для врачей*. М.: КСТ Интерфорум; 2016.
27. Кашуба В.А. *Биомеханика осанки*. М.: Олимпийская литература; 2018.
34. Милковска-Димитрова Т., Каркашов А. *Врожденная соединительнотканная малостойкость у детей*. София: Медицина и физкультура; 1987.
35. Иванова И.И. Сравнение методов диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19(3): 20–3.

References

1. Kadurina T.I., Gorbunova V.N., Abbakumova L.N., Brzheskiy V.V., Vershinina M.V., Vorontsova T.N., et al. *Connective Tissue Dysplasia [Displaziya soedinitel'noy tkani]*. St. Petersburg: Elbi; 2009. (in Russian)
2. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Connective tissue dysplasia: way to diagnosis. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2014; 19(3): 5–11. (in Russian)
3. Abbakumova L.N. *Clinical Forms of Connective Tissue Dysplasia in Children [Klinicheskie formy displazii soedinitel'noy tkani u detey]*. St. Petersburg; 2008. (in Russian)
4. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I., Martynov A.I., Viktorova I.A. *Connective Tissue Dysplasia in the Practice of Primary Care Physicians: A Guide for Doctors [Displaziya soedinitel'noy tkani v praktike vrachev pervichnogo звена zdravookhraneniya: Rukovodstvo dlya vrachev]*. Moscow: KST Interforum; 2016. (in Russian)
5. Wesley A., Bray P., Munns C.F., Pacey V. Impact of heritable disorders of connective tissue on daily life of children: Parent perspectives. *J. Paediatr. Child Health*. 2021; 57(5): 626–30. <https://doi.org/10.1111/jpc.15284>
6. Janicki J.A., Alman B. Scoliosis: Review of diagnosis and treatment. *Paediatr. Child Health*. 2007; 12(9): 771–6. <https://doi.org/10.1093/pch/12.9.771>
7. Navallas M., Inarejos Clemente E.J., Iglesias E., Rebollo-Polo M., Antón J., Navarro O.M. Connective tissue disorders in childhood: are they all the same? *Radiographics*. 2019; 39(1): 229–50. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180078>
8. Tinkle B.T. Symptomatic joint hypermobility. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2020; 34(3): 101508. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101508>
9. Steinle J., Hossain W.A., Veatch O.J., Strom S.P., Butler M.G. Next-generation sequencing and analysis of consecutive patients referred for connective tissue disorders. *Am. J. Med. Genet. A*. 2022; 188(10): 3016–23. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62905>
10. Rimoin D.L., Cohn D., Krakow D., Wilcox W., Lachman R.S., Alanay Y. The skeletal dysplasias: clinical-molecular correlations. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007; 1117: 302–9. <https://doi.org/10.1196/annals.1402.072>
11. Adamo C.S., Zuk A.V., Sengle G. The fibrillin microfibril/elastic fibre network: A critical extracellular supramolecular scaffold to balance skin homeostasis. *Exp. Dermatol*. 2021; 30(1): 25–37. <https://doi.org/10.1111/exd.14191>
12. Faruqi T., Dhawan N., Bahl J., Gupta V., Vohra S., Tu K., et al. Molecular, phenotypic aspects and therapeutic horizons of rare genetic bone disorders. *Biomed. Res. Int*. 2014; 2014: 670842. <https://doi.org/10.1155/2014/670842>
13. Plotkin L.I., Laird D.W., Amedee J. Role of connexins and pannexins during ontogeny, regeneration, and pathologies of bone. *BMC Cell. Biol*. 2016; 17(Suppl. 1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12860-016-0088-6>
14. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10–12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochem. J*. 2016; 473(7): 827–38. <https://doi.org/10.1042/BJ20151108>
15. Ritelli M., Colombi M. Molecular genetics and pathogenesis of Ehlers–Danlos syndrome and related connective tissue disorders. *Genes (Basel)*. 2020; 11(5): 547. <https://doi.org/10.3390/genes11050547>
16. Hsu R.H., Chien Y.H., Hwu W.L., Lee N.C. Diversity in heritable disorders of connective tissue at a single center. *Connect. Tissue Res*. 2021; 62(5): 580–5. <https://doi.org/10.1080/03008207.2020.1816994>
17. Seefried L., Jakob F. Rare bone disorders and respective treatments. *Internist (Berl.)*. 2021; 62(5): 486–95. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-00995-1> (in German)
18. Gilligan L.A., Calvo-Garcia M.A., Weaver K.N., Kline-Fath B.M. Fetal magnetic resonance imaging of skeletal dysplasias. *Pediatr. Radiol*. 2020; 50(2): 224–33. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04537-8>
19. Offiah A.C. Skeletal dysplasias: an overview. *Endocr. Dev*. 2015; 28: 259–76. <https://doi.org/10.1159/000381051>
20. Warnink-Kavelaars J., de Koning L.E., Rombaut L., Menke L.A., Alsem M.W., van Oers H.A., et al. Heritable connective tissue disorders in childhood: Decreased health-related quality of life and mental health. *Am. J. Med. Genet. A*. 2022; 188(7): 2096–109. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62750>
21. Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr. Osteoporos. Rep*. 2007; 5(3): 91–7. <https://doi.org/10.1007/s11914-007-0023-z>
22. García-Soidán J.L., Leirós-Rodríguez R., Romo-Pérez V., García-Liñeira J. Accelerometric assessment of postural balance in children: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 11(1): 8. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010008>
23. Saggini R., Anastasi G.P., Battilomo S., Maietta Latessa P., Costanzo G., Di Carlo F., et al. Consensus paper on postural dysfunction: recommendations for prevention, diagnosis and therapy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2021; 35(2): 441–56. <https://doi.org/10.23812/20-743-A>
24. Gur G., Dilek B., Ayhan C., Simsek E., Aras O., Aksoy S., et al. Effect of a spinal brace on postural control in different sensory conditions in adolescent idiopathic scoliosis: a preliminary analysis. *Gait Posture*. 2015; 41(1): 93–9. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.09.001>
25. Miladi L. Round and angular kyphosis in paediatric patients. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2013; 99(1 Suppl.): 140–9. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.12.004>
26. Carini F., Mazzola M., Fici C., Palmeri S., Messina M., Damiani P., et al. Posture and posturology, anatomical and physiological profiles: overview and current state of art. *Acta Biomed*. 2017; 88(1): 11–6. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i1.5309>
27. Kashuba V.A. *Biomechanics of Posture [Biomekhanika osanki]*. Moscow: Olimpiyskaya literatura; 2018. (in Russian)
28. Earhart G.M. Dynamic control of posture across locomotor tasks. *Mov. Disord*. 2013; 28(11): 1501–8. <https://doi.org/10.1002/mds.25592>
29. Kamaci S., Yucekul A., Demirkiran G., Berktaş M., Yazici M. The evolution of sagittal spinal alignment in sitting position during childhood. *Spine*. 2015; 40(13): 787–93. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000884>
30. Abelin-Genevois K. Sagittal balance of the spine. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2021; 107(1S): 102769. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2020.102769>
31. Lee Y., Kim Y.M., Pyo S., Yun M.H. Development of a sitting posture monitoring system for children using pressure sensors: An application of convolutional neural network. *Work*. 2022; 72(1): 351–66. <https://doi.org/10.3233/WOR-213634>
32. da Costa C.S., Batistão M.V., Rocha N.A. Quality and structure of variability in children during motor development: a systematic review. *Res. Dev. Disabil*. 2013; 34(9): 2810–30. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.031>
33. Isbit J. Preventing diseases of civilization. *J. Pediatr. Surg*. 2018; 53(6): 1261. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.099>

34. Milkovska-Dimitrova T., Karkashov A. *Congenital Connective Tissue Insufficiency in Children [Vrozhdennaya soedinitel'notkannaya malostoykost' u detey]*. Sofia: Meditsina i fizkul'tura; 1987. (in Russian)
35. Ivanova I.I. Diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in children: comparison of methods. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2014; 19(3): 20–3. (in Russian)
36. Armon K., Bale P. Identifying heritable connective tissue disorders in childhood. *Practitioner*. 2012; 256(1752): 19–23.
37. Kobesova A., Kolar P. Developmental kinesiology: three levels of motor control in the assessment and treatment of the motor system. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2014; 18(1): 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2013.04.002>
38. Caldani S., Atzori P., Peyre H., Delorme R., Bucci M.P. Short rehabilitation training program may improve postural control in children with autism spectrum disorders: preliminary evidences. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 7917. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64922-4>
39. Yam T.T.T., Fong S.S.M., Tsang W.W.N. Foot posture index and body composition measures in children with and without developmental coordination disorder. *PLoS One*. 2022; 17(3): e0265280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265280>
40. Peeters L.H.C., Kingma I., Faber G.S., van Dieën J.H., de Groot I.J.M. Trunk, head and pelvis interactions in healthy children when performing seated daily arm tasks. *Exp. Brain Res.* 2018; 236(7): 2023–36. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5279-2>
41. Cheng Y.T.Y., Wong T.K.S., Tsang W.W.N., Schooling C.M., Fong S.S.M., Fong D.Y.T., et al. Neuromuscular training for children with developmental coordination disorder: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(45): e17946. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017946>
42. Barczyk-Pawelec K., Piechura J.R., Dziubek W., Rożek K. Evaluation of isokinetic trunk muscle strength in adolescents with normal and abnormal postures. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 2015; 38(7): 484–92. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2015.06.010>
43. Pin T.W., Butler P.B., Cheung H.M., Shum S.L. Longitudinal development of segmental trunk control in full term and preterm infants – a pilot study: Part I. *Dev. Neurorehabil.* 2020; 23(3): 185–92. <https://doi.org/10.1080/17518423.2019.1648580>
44. Mohanty R.K., Tripathi A., Lenka P., Equebal A., Kumar R. The effect of a spinal orthosis on posture and cardio-respiratory functions in progressive myopathic scoliosis. *Prosthet. Orthot. Int.* 2012; 36(4): 450–5. <https://doi.org/10.1177/0309364612442678>
45. Nault M.L., Beauséjour M., Roy-Beaudry M., Mac-Thiong J.M., de Guise J., Labelle H., et al. A predictive model of progression for adolescent idiopathic scoliosis based on 3D spine parameters at first visit. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020; 45(9): 605–11. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003316>
46. Kim K.H., Sohn M.J., Park C.G. Conformity assessment of a computer vision-based posture analysis system for the screening of postural deformation. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022; 23(1): 799. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05742-7>

Сведения об авторах:

Тен Юрий Васильевич, доктор мед. наук, проф. каф. хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; **Строзенко Людмила Анатольевна**, проф., доктор мед. наук, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Социальная педиатрия

© ТРОПИНА Е.П., ЗМАНОВСКАЯ В.А., 2022

УДК 616-34-008.1

*Тропина Е.П., Змановская В.А.***Успешный опыт применения тедуглутида в лечении детей с синдромом короткой кишки**

Центр паллиативной помощи детям ГАУЗ ТО «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»», 625043, Тюмень, Россия

Представлены клинические случаи и обзор методов лечения детей с синдромом короткой кишки (СКК) — редко встречающейся формой патологии, которая требует мультидисциплинарного подхода. Частыми проявлениями СКК являются симптомы мальабсорбции: демпинг-синдром, прогрессирующая потеря массы тела, дефицит макро- и микронутриентов, проявления диспепсии и боли в животе. Число и интенсивность симптомов значительно варьируют среди больных. Тактика лечения таких пациентов включает пожизненное парентеральное питание или, в качестве вынужденной меры, трансплантацию кишечника. Реабилитационные мероприятия у детей с СКК должны включать коррекцию нарушенного всасывания и восстановление нормального трофического статуса; купирование диареи, профилактику и лечение нарушений микробиоты кишечника; уменьшение общих дигестивных изменений. Установлено, что аналог глюкагоноподобного пептида 2 тедуглутид позволяет уменьшить объем парентерального питания, время инфузий и даже добиться полного перехода на энтеральную автономию. Приведены 3 клинических примера, свидетельствующих о том, что лечение СКК у детей тедуглутидом эффективно и безопасно.

Ключевые слова: дети; синдром короткой кишки; кишечная недостаточность; адаптация кишечника; парентеральное питание; тедуглутид

Для цитирования: Тропина Е.П., Змановская В.А. Успешный опыт применения тедуглутида в лечении детей с синдромом короткой кишки. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 344–349. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-344-349>

Для корреспонденции: Тропина Елена Павловна, врач-педиатр, гл. внештатный специалист по паллиативной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения Тюменской области, руководитель Центра паллиативной помощи детям ГАУЗ ТО ДЛРЦ «Надежда», ter_1962@mail.ru

Участие авторов: Тропина Е.П., Змановская В.А. — концепция и дизайн исследования; Тропина Е.П. — сбор и обработка материала; Змановская В.А. — статистическая обработка; Тропина Е.П. — написание текста; Змановская В.А. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.09.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

*Elena P. Tropina, Vera A. Zmanovskaya***Successful experience in the use of teduglutide in children with short bowel syndrome**

Center for Palliative Care for Children «Nadezhda», Tyumen, 625043, Russian Federation

The article presents an overview of current trends in the approach to the treatment of patients with short bowel syndrome (SBS), including the example of pediatric patients in the Tyumen region. SBC is an extremely rare nosological form in the practice of a clinician and, as a rule, patients with such a diagnosis require a multidisciplinary approach. The most common manifestations of the disease are symptoms of malabsorption: dumping syndrome, progressive weight loss, deficiency of macro- and micronutrients, other manifestations of dyspepsia and abdominal pain. Attention is drawn to the fact that the number and intensity of symptoms varies significantly among patients. The traditional tactic for treating such patients includes the need for lifelong parenteral nutrition or, as a necessary measure, intestinal transplantation. Rehabilitation measures in SBS children should take into account the requirements for correcting impaired absorption and restoring normal trophic status; relief of diarrhea, prevention and treatment of dysbiosis; control and correction of general digestive disorders. We found that the analogue of glucagon-like peptide 2 (GLP-2) — teduglutide — makes it possible to reduce the amount of parenteral nutrition, infusion time, and also achieve a complete transition to enteral autonomy. The method of treatment with Teduglutide is the most promising for patients of this category.

Keywords: children; short bowel syndrome; intestinal failure; intestinal adaptation; parenteral nutrition; teduglutide

For citation: Tropina E.P., Zmanovskaya V.A. Successful experience in the use of teduglutide in children with short bowel syndrome. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 344–349. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-344-349>

For correspondence: *Elena P. Tropina*, pediatrician, Chief freelance specialist in palliative care for children of the department of health of the tyumen region, head of the Center for palliative care for children, State Healthcare Institution of Regional Healthcare Center «Nadezhda», Tyumen, 625043, Russian Federation, tep_1962@mail.ru

Contribution: Tropina E.P., Zmanovskaya V.A. — concept and design of the study; Tropina E.P. — collection and processing of the material; Zmanovskaya V.A. — statistical processing; Tropina E.P. — writing the text; Zmanovskaya V.A. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Tropina E.P., <https://orcid.org/0000-0003-2917-7451>

Zmanovskaya V.A., <https://orcid.org/0000-0002-1742-1907>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: September 12, 2022

Accepted: September 20, 2022

Published: October 31, 2022

Введение

Синдром короткой кишки (СКК) с кишечной недостаточностью — редкое, изнурительное и потенциально опасное для жизни состояние, при котором утрата абсорбционной способности кишечника лишает больных возможности усваивать достаточное количество питательных веществ из потребляемой пищи, поэтому им требуется парентеральное питание (ПП) — внутривенная инфузионная терапия [1–3]. Код заболевания по МКБ-10: K92.1 — нарушение всасывания после хирургического вмешательства, не классифицированное в других рубриках¹. Частота встречаемости СКК в целом составляет 2–5 случаев на 1 млн человек [4–6]. Частота встречаемости СКК у детей составляет 24,5 случая на 100 000 живорождённых и 353,7 случая на 100 000 недоношенных детей. Летальность при СКК варьирует от 11 до 37,5%, обусловлена инфекционными осложнениями [2, 3].

Основные причины СКК описаны, они определяют развитие патологических процессов, вызванных обширной резекцией кишечника, связаны с объёмом резекции и её уровнем, при тяжёлом СКК с выделениями через стому происходит потеря электролитов и минералов, нарушаются состав и качество микробиоты кишечника [7–11]. Значимым проявлением СКК является мальабсорбция — нарушение всасывания и потеря одного или нескольких питательных веществ, поступающих в пищеварительный тракт, которая характеризуется диареей и обезвоживанием [12–14]. Многие годы считалось, что для пациентов с СКК может применяться только заместительная терапия в виде ПП, которое, однако, может повлечь за собой септические осложнения, нарушения функций печени и др. Такая терапия сопровождается также значительным снижением качества жизни пациента и его семьи [13, 15]. Реабилитация пациентов с СКК основана на мультидисциплинарном подходе, что позволяет адекватно оценить их состояние и обеспечить эффективность лечения [16–18]. Установлено, что аналоги глюкагоноподобных пептидов (ГПП) могут улучшать процессы абсорбции, уменьшать апоптоз эпи-

телиальных клеток, увеличивать усвоение нутриентов, что способствует реабилитации таких больных [19, 20]. ГПП-2 — естественный гормон желудочно-кишечного тракта, секретирующийся L-клетками подвздошной и тонкой кишки в ответ на неабсорбированные питательные вещества.

Первым и единственным препаратом, показанным для лечения СКК, является тедуглутид (ТГ) — рекомбинантный аналог человеческого ГПП-2 [21–23]. ТГ одобрен в Европейском Союзе и США в 2012 г., зарегистрирован в России в 2021 г. для лечения больных в возрасте от 1 года. За счёт увеличения всасывания нутриентов из кишечника снижается потребность в ПП и уменьшается его объём и время введения [24]. Эффекты ТГ определяются его влияниями на структурную и функциональную адаптацию кишки: индукция пролиферации и повышение выживаемости клеток крипт, увеличение длины ворсинок и глубины крипт, подавление апоптоза энтероцитов, увеличение массы кишечника, кишечного и портального кровотока, подавление секреции соляной кислоты в желудке, замедление моторики кишечника, повышение всасывающей способности кишечника, в том числе за счёт увеличения образования хиломикронов и всасывания глюкозы посредством натрий-глюкоза-транспортного белка и транспортера глюкозы, улучшение барьерной функции кишечника, уменьшение воспаления, повышение продукции вазоинтестинального пептида, уменьшение экспрессии интерлейкинов-1 и -2 [25–27].

Цель работы — определить особенности использования ТГ у детей с СКК.

Материалы и методы

Влияние ТГ на детей с СКК определяли при анализе 2 клинических случаев применения препарата (12-недельное открытое многоцентровое исследование и 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование), в которых участвовали дети с СКК в возрасте 1–17 лет, нуждающиеся в ПП, за исключением пациентов, не способных к энтеральному питанию. В 24-недельном исследовании у детей с СКК в возрасте 1–17 лет, помимо стандартной терапии, были использованы 2 дозировки ТГ: 0,025 мг/кг/сут ($n=24$) и 0,05 мг/кг/сут ($n=26$). В референтную группу (только стандартное лечение) были включены 9 больных.

Дизайн работы одобрен независимым локальным этическим комитетом. У всех больных получено добровольное информированное согласие.

¹В МКБ-11 присутствуют обновлённые коды: DA96.04 — Short bowel syndrome description having less than 200 cm of residual small bowel with or without colon in an adult and for children (< 18 yrs), less than 25% of the normal length of intestine for their respective age. Есть отдельный код для новорождённых — KB89.1 — Short bowel syndrome in neonate. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/780637678>

Результаты

Все пациенты в референтной группе и 98% больных, получавших ТГ, испытали более 1 нежелательного явления лёгкой или средней тяжести. При колоноскопии и анализе кала на скрытую кровь не обнаружено полипов и новообразований. У 13 (54%) больных, получавших 0,025 мг/кг ТГ, и у 18 (69%), получавших 0,05 мг/кг ТГ, было достигнуто 20% снижение объёма ПП на 24-й неделе (табл. 1). Трое больных, получавших 0,05 мг/кг/сут ТГ, и 1 пациент в группе, получавшей 0,025 мг/кг/сут ТГ, достигли независимости от ПП. После 4-недельного периода вымывания у 2 из этих пациентов ПП было возобновлено, а ещё 2 остались независимы от ПП. При этом установлено увеличение уровней цитруллина в плазме крови, что свидетельствует об увеличении массы энтероцитов [28–30].

Описание клинических случаев

Под наблюдением находятся 7 детей с СКК. Возраст пациентов от 3 мес до 12 лет. Эти дети признаны нуждающимися в оказании паллиативной медицинской помощи решением врачебных комиссий медицинских организаций, в которых они проходили лечение или наблюдались, на основании прогноза заболевания, степени выраженности функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, наличия тяжёлой сопутствующей патологии. После установления диагноза СКК, в период госпитализации в Российскую детскую клиническую больницу, дети были обеспечены постоянным центральным венозным доступом, а также им были подобраны индивидуальные схемы ПП и энтерального питания. У 5 детей было применено реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение (последовательная поперечная энтеропластика — STEP) [22, 23]. Предварительно мамы во время госпитализации были обучены технологии проведения длительного ПП, основой которой является строгое соблюдение асептики. Данные динамического наблюдения продемонстрировали эффективность препарата ТГ, что нашло выражение в

изменении ряда оцениваемых показателей соматического состояния детей, принимающих препарат в течение года (с августа 2021 г.), а также 6 мес (с января 2022 г.). Оценивали изменения роста и массы тела, недельный/суточный объём ПП (мл), суточный объём стула (мл), его консистенцию и частоту, кратность приёмов пищи и объём отделяемого по стоме (мл) в сутки.

Ниже приведены 3 клинических примера: 2 девочки, принимавшие ТГ в течение 1 года, и 1 мальчик, принимавший ТГ в течение 6 мес.

Клинический пример 1. Девочка 13 лет получает ТГ с августа 2021 г. Клинический диагноз (основной): Рецидивирующий стеноз тонко-толстокишечного анастомоза. СКК, вариант 200 см после 2 аутологичных реконструкций по STEP. Состояние после многократных операций по поводу язвенно-некротического колита новорождённых. Осложнения основного заболевания: Синдром мальабсорбции. Нутритивная недостаточность 1 степени. Задержка роста 1 степени. Сопутствующий диагноз: носитель туннелированного центрального венозного катетера «Brogias» 6,6 Fr и илеостомы. Состояние после оперативного лечения ректо-вестибулярных свищей.

Из анамнеза: больная 5 раз оперирована по поводу язвенно-некротического энтероколита недоношенных. Оставшаяся длина тонкой кишки 50–70 см, тотальная колэктомия с формированием тонко-толстокишечного анастомоза. В исходе: СКК, рубцовый стеноз тонко-толстокишечного анастомоза, ректо-вестибулярный свищ. 16.10.2013 проведена удлинительная энтеропластика по методике STEP. 29.03.2016 г. повторно проведена STEP, ликвидация ректо-вестибулярного свища 04.09.2017 г. операция: задне-сагиттальная проктопластика. С октября 2014 г. находилась в системе домашнего ПП.

За год лечения ТГ больная прибавила в росте 12 см и в массе тела 5,6 кг. Появились периодические перемены в ПП, которое до старта терапии проводили ежедневно, объём уменьшили на 25% (с 16 л в неделю до 12 л). Увеличился объём стула (с 700 до 1000 мл/сут), его консистенция стала гуще. Выраженно уменьшилось число актов дефекации (с 10 до 4 в сутки), а также объём отделяемого по стоме (с 1500 до 1100 мл/сут). Существенно снизился объём энтерального питания (с 600 мл/сут дополнительного питания до 100 мл «Пептамена Джуниор»), при этом расширился рацион, ребёнок перешёл со специализированной индивидуальной диеты на общий стол. В июле 2022 г. была проведена операция по закрытию колостомы. В настоящее время у девочки имеет место самостоятельная дефекация до 4–5 раз в сутки консистенции густой каши без патологических примесей.

Клинический пример 2. Девочка 10 лет принимает ТГ в течение 1 года. Клинический диагноз основной: СКК: вариант без толстой кишки, 100 см тонкой кишки после аутологичной реконструкции по методике STEP. Осложнение основного заболевания: синдром мальабсорбции, хронический энтерит, нарушение функции венозного порта.

Из анамнеза: больная изначально оперирована в 1-е сутки жизни по поводу множественных атрезий (сосисочная форма) тонкой кишки и атрезии правой половины толстой кишки с перфорацией поперечно-ободоч-

Эффективность медикаментозного лечения к 24-й неделе исследования

The efficacy of drug treatment by the 24th week of the study

Показатель Index	ТГ, мг/кг/сут Teduglutide, mg/kg/day		Стандартное лечение Standard treatment
	0,025	0,050	
Уменьшение объёма ПП $\geq 20\%$, n (%) Reduced parenteral nutrition $\geq 20\%$, n (%)	13 (54 %)	18 (69%)	1
Объём ПП, мл/кг/сут Volume of parenteral nutrition, ml/kg/day	$\downarrow 16.2 \pm 10.52$	$\downarrow 23.30 \pm 17.50$	$\downarrow 6.0 \pm 4.55$
Время инфузии, дней/нед (ч/сут) Infusion time, days/ weeks (hours/day)	$\downarrow 0.9 \pm 1.78$	$\downarrow 1.3 \pm 2.24$	0
	$\downarrow 2.5 \pm 2.73$	$\downarrow 3.0 \pm 3.84$	$\downarrow 0.2 \pm 0.69$

ного отдела. 31.01.2013 выполнена энтеропластика по методике STEP с интубацией кишки через гастростому. С 2013 г. находилась в системе домашнего ПП. В феврале 2021 г. удалён венозный порт в связи с нарушением его функционирования и возникновением катетер-ассоциированной инфекции.

Уникальность этой больной состоит в том, что в течение 6 мес до таргетной терапии она была лишена возможности проведения ПП в связи с удалением инфицированного катетера и потерей центрального венозного доступа для сменного катетера. В связи с этим родители организовали для нее частые приёмы пищи маленькими порциями (до 20 раз в сутки через каждые полчаса), что было продиктовано потребностью ребёнка в условиях отсутствия парентеральной поддержки и наличием демпинг-синдрома (стул наблюдался практически через каждые 1–2 приёма питания). Помимо отсутствия прибавки массы тела (с 2019 по 2021 г. масса тела составляла 19 кг) в связи с частыми острыми респираторными заболеваниями девочка регулярно теряла в весе по 500 г после каждого простудного эпизода. С момента старта терапии ТГ родители отметили значительное уменьшение частоты острых респираторных заболеваний, а также прибавку в массе тела на 5 кг. Помимо этого у девочки значительно уменьшилось число актов дефекации (до 3–4 в сутки) и произошло загустение каловых масс (именно этим можно объяснить выраженное снижение объёма стула, т.к. стома у ребёнка отсутствует). Кроме того, родители отмечают уменьшение частоты и интенсивности явлений метеоризма. Произошло снижение объёмов специализированного энтерального питания (с 800 мл/сут смеси «Пептамен Джуниор» + «Неокейт Джуниор» как дополнительное питание до 500–600 мл/сут смеси «Пептамен Джуниор» как дополнительное питание) и расширение рациона питания: добавление овощных супов, рагу и фруктов. Кроме того, отмечено повышение иммунитета, что способствовало уменьшению частоты интеркуррентных заболеваний (с 10–12 до 3–4 в год), улучшению самочувствия и повышению физической активности.

Клинический пример 3. Мальчик 7 лет начал приём ТГ в январе 2022 г. Клинический диагноз основной: СКК: вариант 120–140 см тонкой кишки (после от 05.08.2020) при отсутствии толстой кишки. Гастроинтестинальное нейромышечное заболевание: аганглиоз толстой кишки и дистального отдела подвздошной кишки, очаговый гипоганглиоз тонкой кишки. Состояние после многократных операций. Осложнения основного заболевания: носитель гастростомы и энтеростомы. Перистомальный инфильтрат и дерматит. Эрозивный проктит. Хроническая кишечная непроходимость. Мальабсорбция, мальнутриция, мальдигестия. Нутритивная недостаточность 1 степени. Хроническая многофакторная анемия средней тяжести. Метаболическое заболевание костной ткани. Тромботические катетерассоциированные осложнения. Сопутствующий диагноз: носитель туннелированного центрального венозного катетера «Bivias».

Из анамнеза: больной многократно оперирован по поводу аганглиоза подвздошной и толстой кишок с исходом в СКК. В течение 5 лет получал лечение в системе домашнего ПП. Мальчику достаточно длительное время не могли начать терапию по причине частых энтеритов,

в том числе грибковых. У ребёнка практически отсутствовал самостоятельный стул. При этом по стоме отделялось до 1 л/сут. Кроме того, мальчик сознательно отказывался от ПП в течение дня, соглашаясь принимать его только по вечерам. За 6 мес терапии ТГ масса тела больного увеличилась на 2,5 кг, прибавка в росте составила 5 см. Незначительно уменьшился объём вводимого ПП (с 1200 до 1100 мл/сут), при этом выраженно уменьшился объём отделяемого по стоме (с 1000 до 600 мл/сут) и появился ежедневный самостоятельный стул (до 20 мл в объёме ежедневной дефекации). В связи с расширением рациона и нормализацией режима питания (переход со специализированной индивидуальной диеты к расширению за счёт отрубей и фруктов в небольших количествах) было принято решение уменьшить объём дополнительного энтерального питания — «Неокейт Джуниор» с 600 до 100 мл/сут.

Резюмируя описанные данные, можно отметить следующие закономерности изменений в состоянии больных, получавших ТГ:

- постепенное уменьшение объёма и калорий, поступающих с ПП;
- расширение рациона питания, уменьшение необходимости специального приготовления пищи, отделения от других членов семьи, переход на общий стол;
- изменения количества и консистенции стула (снижение числа дефекаций, загустение консистенции стула, возвращение к физиологическому акту дефекации (закрытие колостомы — клинический пример 2);
- снижение числа рецидивов D-лактат-ацидоза и дегидратаций;
- увеличение массо-ростовых показателей (прибавка в весе и росте);
- повышение защитных сил растущего организма (снижение частоты интеркуррентных заболеваний, повышение физической активности, улучшение общего самочувствия);
- улучшение качества жизни пациента и его семьи.

Во всех описанных примерах в первые дни применения ТГ отмечались эпизодические боли в животе, которые купировались через 2–3 нед без повторов. Других нежелательных явлений за весь период применения ТГ не отмечено. Необходимо учитывать, что каждый больной ребенок индивидуален как по способности и срокам кишечной адаптации, так и по ответу на терапию и, соответственно, достижению и стабильности результата [31, 32].

Обсуждение

В работе L. Norsa и соавт. участвовали 17 пациентов с СКК в возрасте 5–16 лет, находящиеся на ПП более 2 лет и имевшие менее 80 см остаточной толстой кишки [33]. Ежедневно они получали ТГ в дозе 0,05 мг/кг. На 12-й неделе применения ТГ у 15 детей было зафиксировано снижение объёма ПП на 20%, а также снизилась потребность в калориях на 29%. На 24-й неделе 7 пациентов уменьшили дозу ПП на 39%, на 36-й неделе 2 пациента отказались от него полностью [33, 34]. Установлено, что легче всего могут быть отлучены от ПП больные с сохранённой толстой кишкой. Это можно объяснить тем,



Междисциплинарная тактика ведения больных с СКК при оказании паллиативной медицинской помощи.
Interdisciplinary management of short bowel syndrome (SBS) patients in the provision of palliative care.

что их исходные потребности в применении ПП, как правило, ниже, чем у пациентов с колэктомией [26].

В нашем Центре реализована междисциплинарная тактика ведения больных с СКК при оказании им паллиативной медицинской помощи (рисунк).

Особенностью комплексного подхода к оказанию паллиативной помощи детям с СКК в Тюменской области является обеспечение их специализированными продуктами лечебного питания, энтерального и парентерального, а также расходными материалами, предназначенными для функционирования туннелированного катетера «Broviak», в полном объеме согласно индивидуальным рекомендациям и потребностям за счёт ежегодных региональных субсидий.

Программа обеспечения детей паллиативного профиля, в том числе страдающих СКК, стартовала в регионе в 2020 г. В соответствии с современными рекомендациями ребенок с СКК старше 1 года после реконструктивно-восстановительного хирургического лечения, находящийся на ПП, является кандидатом на лечение аналогом ГПП-2 [20, 32]. Поэтому 5 детям, соответствующим данным критериям отбора, мы проводили терапию ТГ.

Рациональная тактика лечения больных с СКК и комплексный мультидисциплинарный подход способны улучшить качество жизни этих больных. Наши наблюдения и данные литературы свидетельствуют о том, что ТГ способствует уменьшению объема ПП и времени инфузий у детей и позволяет достигнуть полной энтеральной автономии. Большинство побочных явлений, связанных с терапией ТГ, обычно легкой или средней тяжести, проявлялись преимущественно абдоминальными болями, которые были вполне ожидаемы при СКК у больных и купировались через 2–3 нед без последующего повторения. Реабилитационные мероприятия у детей с СКК должны включать коррекцию нарушенного всасывания и восстановление нормального трофического статуса; купирование диареи, профилактику и лечение нарушений микробиоты кишечника; уменьшение общих дигестивных изменений [35]. Клинические примеры показали эффективность и безопасность ТГ в лечении детей с СКК.

Литература/References

- Cohran V.C., Prozialeck J.D., Cole C.R. Redefining short bowel syndrome in the 21st century. *Pediatr Res.* 2017; 81(4): 540–9. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.265>
- Mutanen A., Wales P.W. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2018; 27(4): 209–17. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.07.009>
- Engelstad H.J., Danko M.E. Short bowel syndrome in an infant. *Neoreviews.* 2020; 21(6): 370–82. <https://doi.org/10.1542/neo.21-6-e370>
- Massironi S., Cavalcoli F., Rausa E., Invernizzi P., Braga M., Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig Liver Dis.* 2020; 52(3): 253–61. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.013>
- Fuglestad M.A., Thompson J.S. Inflammatory bowel disease and short bowel syndrome. *Surg Clin North Am.* 2019; 99(6): 1209–21. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.010>
- Carroll R.E., Benedetti E., Schowalter J.P., Buchman A.L. Management and complications of short bowel syndrome: an updated review. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18(7): 40. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0511-3>
- Sun H., Eliasson J., Fuglsang K.A., Hvistendahl M., Naimi R.M., Jeppesen P.B. Repeated metabolic balance studies in patients with short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr.* 2020; 44(4): 677–87. <https://doi.org/10.1002/jpen.1704>
- Muff J.L., Sokolovski F., Walsh-Korb Z., Choudhury R.A., Dunn J.C.Y., Holland-Cunz S.G., et al. Surgical treatment of short bowel syndrome—the past, the present and the future, a descriptive review of the literature. *Children (Basel).* 2022; 9(7): 1024. <https://doi.org/10.3390/children9071024>
- Huang Y., Guo F., Li Y., Wang J., Li J. Fecal microbiota signatures of adult patients with different types of short bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(12): 1949–57. <https://doi.org/10.1111/jgh.13806>
- Piper H.G. Intestinal microbiota in short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2018; 27(4): 223–8. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.07.007>
- Piper H.G., Coughlin L.A., Hussain S., Nguyen V., Channabasappa N., Koh A.Y. The impact of lactobacillus probiotics on the gut microbiota in children with short bowel syndrome. *J Surg Res.* 2020; 251: 112–8. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.01.024>
- Christian V.J., Van Hoon M., Walia C.L.S., Silverman A., Goday P.S. Pediatric feeding disorder in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 72(3): 442–5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002961>
- Sowerbutts A.M., Panter C., Dickie G., Bennett B., Ablett J., Burden S., Lal S. Short bowel syndrome and the impact on patients and their families: a qualitative study. *J Hum Nutr Diet.* 2020; 33(6): 767–74. <https://doi.org/10.1111/jhn.12803>

14. Billiauws L., Thomas M., Le Beyec-Le Bihan J., Joly F. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. What is new? *Nutr Hosp.* 2018; 35(3): 731–7. <https://doi.org/10.20960/nh.1952>
15. Merras-Salmio L., Pakarinen M.P. Infection prevention and management in pediatric short bowel syndrome. *Front Pediatr.* 2022; 10: 864397. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.864397>
16. Raghu V.K., Binion D.G., Smith K.J. Cost-effectiveness of teduglutide in adult patients with short bowel syndrome: Markov modeling using traditional cost-effectiveness criteria. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111(1): 141–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz269>
17. Diamanti A., Conforti A., Panetta F., Torre G., Candusso M., Bagolan P., et al. Long-term outcome of home parenteral nutrition in patients with ultra-short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(4): 438–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000242>
18. Austin K., Bonnes S., Daniel H. Controversy in nutrition recommendations for short bowel syndrome: how type of SBS impacts response. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019; 21(12): 64. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0731-4>
19. Naimi R.M., Hvistendahl M., Nerup N., Ambrus R., Achiam M.P., Svendsen L.B., et al. Effects of glepaglutide, a novel long-acting glucagon-like peptide-2 analogue, on markers of liver status in patients with short bowel syndrome: findings from a randomised phase 2 trial. *EBioMedicine.* 2019; 46: 444–51. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.016>
20. Pironi L., Sasdelli A.S., Venerito F.M., Musio A., Pazzeschi C., Guidetti M. Candidacy of adult patients with short bowel syndrome for treatment with glucagon-like peptide-2 analogues: A systematic analysis of a single centre cohort. *Clin Nutr.* 2021; 40(6): 4065–74. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.011>
21. Kochar B., Herfarth H.H. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome - a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17(7): 733–9. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1483332>
22. Seidner D.L., Fujioka K., Boullata J.I., Iyer K., Lee H.M., Ziegler T.R. Reduction of parenteral nutrition and hydration support and safety with long-term teduglutide treatment in patients with short bowel syndrome-associated intestinal failure: STEPS-3 study. *Nutr Clin Pract.* 2018; 33(4): 520–7. <https://doi.org/10.1002/ncp.10092>
23. Choudhury R.A., Yoeli D., Hoeltzel G., Moore H.B., Prins K., Kovler M. et al. STEP improves long-term survival for pediatric short bowel syndrome patients: A Markov decision analysis. *J Pediatr Surg.* 2020; 55(9): 1802–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.03.017>
24. Harpain F., Schlager L., Hütterer E., Dawoud C., Kirchnawy S., Stift J., et al. Teduglutide in short bowel syndrome patients: A way back to normal life? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022; 46(2): 300–9. <https://doi.org/10.1002/jpen.2272>
25. Kocoshis S.A., Merritt R.J., Hill S., Protheroe S., Carter B.A., Horslen S. et al. Safety and efficacy of teduglutide in pediatric patients with intestinal failure due to short bowel syndrome: a 24-week, Phase III study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020; 44(4): 621–31. <https://doi.org/10.1002/jpen.1690>
26. Iyer K.R., Kunecki M., Boullata J.I., Fujioka K., Joly F., Gabe S., et al. Independence from parenteral nutrition and intravenous fluid support during treatment with teduglutide among patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41(6): 946–51. <https://doi.org/10.1177/0148607116680791>
27. McKeage K. Teduglutide: a guide to its use in short bowel syndrome. *Clin Drug Investig.* 2015; 35(5): 335–40. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0286-6>
28. Proli F., Faragalli A., Talbotec C., Bucci A., Zemrani B., Chardot C., et al. Variation of plasma citrulline as a predictive factor for weaning off long-term parenteral nutrition in children with neonatal short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2021; 40(8): 4941–7. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.07.017>
29. Vecino López R., Andrés Moreno A.M., Ramos Boluda E., Martínez-Ojinaga Nodal E., Hernanz Macías A., Prieto Bozano G., et al. Plasma citrulline concentration as a biomarker of intestinal function in short bowel syndrome and in intestinal transplant. *An Pediatr (Barc).* 2013; 79(4): 218–23. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.02.007>
30. Diamanti A., Panetta F., Gandullia P., Morini F., Noto C., Torre G., et al. Plasma citrulline as marker of bowel adaptation in children with short bowel syndrome. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(7): 1041–6. <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0813-8>
31. Sahin P., Molnár A., Varga M., Biró I., Kőmives C., Fejér C., et al. Clinical nutrition therapy in patients with short bowel syndrome in line with principles of personalized medicine. *Orv Hetil.* 2014; 155(51): 2054–62. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29973>
32. Kounatidis D., Vallianou N.G., Tsilingiris D., Christodoulatos G.S., Geladari E., Stratigou T., et al. Therapeutic potential of GLP-2 analogs in gastrointestinal disorders: current knowledge, nutritional aspects, and future perspectives. *Curr Nutr Rep.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s13668-022-00433-0>
33. Norsa L., Lambe C., Abboud S.A., Barbot-Trystram L., Ferrari A., Talbotec C., et al. The colon as an energy salvage organ for children with short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(4): 1112–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy367>
34. Jeppesen P.B., Gabe S.M., Seidner D.L., Lee H.M., Olivier C. Factors associated with response to teduglutide in patients with short-bowel syndrome and intestinal failure. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 874–85. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.023>
35. Walker A.A., Cole C.R. Ultra-short bowel syndrome during infancy: improving outcomes and novel therapies. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31(2): 177–81. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000738>

Сведения об авторах:

Змановская Вера Анатольевна, канд. мед. наук, гл. врач ГАУЗ ТО ДЛРЦ «Надежда», врач невролог, гл. внештатный специалист по реабилитации детей Департамента здравоохранения Тюменской области, 9798603@mail.ru

© БЫСТРОВА С.Г., 2022

УДК 616.24-073.173

Быстрова С.Г.^{1,2}

Особенности определения диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода при муковисцидозе у детей

¹ФГАОУ ВО «Первый медицинский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия;²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

В обзоре представлены современные данные о применении анализа диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода у детей с муковисцидозом (МВ). Представлены характеристики теста диффузионной способности лёгких у детей и взрослых с различными формами патологии, а также описаны противоречивые данные использования этого теста у больных МВ разного возраста. Обсуждается целесообразность применения анализа диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода у больных МВ, его информативность, трудности проведения теста у детей и сложности оценки данных в зависимости от течения заболевания. Автор рекомендует шире использовать в клинической диагностике МВ такие показатели, как трансфер-фактор, альвеолярный объём и их соотношение, определяемые при тесте диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода, у больных МВ.

Ключевые слова: диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода; трансфер-фактор; альвеолярный объём; муковисцидоз; дети

Для цитирования: Быстрова С.Г. Особенности определения диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 350–356. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-350-356>

Для корреспонденции: Быстрова Серафима Григорьевна, аспирант каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); лаборант лаб. редких наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, cerafima.bystrova@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.08.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Serafima G. Bystrova^{1,2}

Features of determining the diffusion capacity of the lungs by carbon monoxide in cystic fibrosis children

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;²National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation

The article presents current literature data from English-language (search made in PubMed) and Russian-language (search made in eLibrary) sources about the method for measurement of the lung diffusing capacity for carbon monoxide in children with cystic fibrosis (CF). This review presents the general characteristics of this test in children and adults with various diseases, and also describes the conflicting results of studies using this method in CF patients of various ages and disease severity. The expediency, the informativeness, and difficulties of evaluation and interpretation of the test's results, depending on the age and course of the disease of patients, are discussed. The author concludes that further research of interpretation of indicators determined during the test of the lung diffusing capacity for carbon monoxide, such as the transfer factor, alveolar volume, and their ratio in CF children is necessary.

Keywords: diffusing capacity of the lungs; transfer factor for carbon monoxide; alveolar volume; cystic fibrosis; children

For citation: Bystrova S.G. Features of determining the diffusion capacity of the lungs by carbon monoxide in cystic fibrosis children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 350–356. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-350-356>

For correspondence: Serafima G. Bystrova, MD, PhD student in the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), assistant in the Laboratory of childhood rare genetic diseases, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, cerafima.bystrova@yandex.ru

Information about the author:

Bystrova S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received: August 24, 2022

Accepted: September 20, 2022

Published: October 31, 2022

Мукновисцидоз (МВ), или кистозный фиброз — моногенное, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, которое без соответствующей терапии может привести к раннему летальному исходу [1, 2]. Это полисистемное заболевание характеризуется кистозным перерождением поджелудочной железы, поражением желёз кишечника и дыхательной системы из-за закупорки их выводящих протоков вязким секретом вследствие нарушений работы хлорных каналов мембран эпителиальных клеток. Эти нарушения вызваны мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости МВ (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — *CFTR*). Дефект гена *CFTR* был впервые описан в 1989 г., и с тех пор был достигнут значительный прогресс в понимании того, каким образом мутации *CFTR* вызывают симптомы заболевания и как с этим можно справиться патогенетически и симптоматически [3, 4]. В базе The Human Gene Mutation Database представлено описание около 2000 мутаций гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR и его транспорту. CFTR в основном функционирует как хлоридный канал, который транспортирует ионы хлора через апикальную мембрану эпителиальных клеток, но имеет и другие функции, включая секрецию бикарбоната и ингибирование транспорта натрия, которые важны для патофизиологии CFTR. Мутации в *CFTR* группируются в классы, отражающие их функциональные последствия. Те из них, которые приводят к потере экспрессии CFTR на поверхности клетки или потере её функции, как правило, являются тяжёлыми мутациями, фенотипически проявляющимися как тяжёлой патологией лёгких, так и тяжёлой недостаточностью поджелудочной железы. Мутации с остаточной функцией CFTR часто сопровождаются сохранной функцией поджелудочной железы [4].

Частота МВ в различных популяциях и этнических группах варьирует, составляя в среднем 1:2–4,5 тыс. новорождённых в европейских странах. Распространённость этой формы патологии в России ниже, чем в европейских странах, и, по данным Регистра на 2020 г., составляет 2,5 на 100 тыс. населения [5].

Самым значимым в истории МВ стало внедрение таргетной фармакотерапии, которая направлена на восстановление структуры и функции белка CFTR. В настоящее время в клинической практике применяются 4 таргетных препарата (CFTR-модуляторов) для терапии МВ, из них ивакафтор+лумакафтор зарегистрирован в России в 2020 г. [6]. С учётом такого прогресса в лечении МВ возникла необходимость расширить методы оценки функции лёгких у пациентов с МВ разного возраста. По достижении возраста 5–6 лет дети способны выполнять различные дыхательные маневры, становится возможным проведение спирометрии, бодиплетизмографии и других методов исследования [7]. Существует ряд

стандартных методов анализа функции внешнего дыхания (ФВД) у детей с МВ в возрасте до 6 лет, например, метод вымывания инертного газа при множественном дыхании [8]. У больных МВ могут выявляться обструктивные, рестриктивные или комбинированные нарушения вентилиации (в зависимости от объёма и характера поражения бронхиального дерева) [9]. Отмечено, что нарушения ФВД по обструктивному типу наблюдаются у всех детей с тяжёлым течением МВ [10].

Определение диффузионной способности лёгких (ДСЛ) — информативный метод функционального исследования респираторной системы, позволяющий оценить газотранспортную (газообменную) функцию лёгких, занимающий второе место по значимости и распространённости после спирометрии. ДСЛ отражает прохождение кислорода через альвеоларно-капиллярную мембрану [11]. В свою очередь, анализ ДСЛ в клинике редко применяется у больных МВ, т.к. его значение в диагностике нарушений функции лёгких неоднозначно [12].

Анализ ДСЛ по монооксиду углерода (ДСЛ_{CO}) позволяет количественно определять ДСЛ и соотношение ДСЛ/АО, которое является отношением величины диффузионной способности лёгких к уровню альвеоларного объёма (АО) и позволяет оценивать газотранспортную способность единицы АО [13]. В свою очередь, АО — это показатель, который также определяется в ходе анализа ДСЛ при помощи индикаторного газа. Поскольку транспорт газов происходит в респираторной зоне лёгких, нарушения в этом звене системы дыхания можно выявить с помощью определения ДСЛ.

Транспорт кислорода через альвеоларно-капиллярную мембрану зависит от трех факторов: площади альвеоларно-капиллярной мембраны (*A*), состоящей из альвеоларной и капиллярной стенки (прямая связь с трансфер-фактором); толщины альвеоларно-капиллярной мембраны (*T*) (обратная связь); а также градиента парциального давления кислорода (ΔP_{O_2}) между альвеоларным воздухом и венозной кровью лёгочных артерий, которые представлены в формуле: $ДСЛ_{CO} = A \times \Delta P_{O_2} / T$ [14].

К внелёгочным причинам снижения ДСЛ_{CO}, помимо слабости дыхательных мышц и выраженной деформации грудной клетки, относится анемия, при которой величина ДСЛ будет снижена за счёт уменьшения площади поверхности для газообмена, т.к. уменьшена концентрация гемоглобина в крови лёгочных капилляров [15]. Таким образом, если провести перерасчёт измеренной величины ДСЛ_{CO} на нормальную концентрацию гемоглобина, то скорректированная величина ДСЛ_{CO} будет нормальной.

Оценить транспорт кислорода через альвеоларно-капиллярную мембрану технически трудно. Это обусловлено тем, что в венозной крови определяются достаточно большие концентрации кислорода и углекислого газа.

При этом анализ переноса оксида углерода (СО) гораздо легче и точно отражает транспорт кислорода, поскольку сродство гемоглобина с СО в 210 раз выше по сравнению с кислородом, а концентрация СО в венозной крови ничтожна и его захват в меньшей степени зависит от сердечного выброса [15]. F.J. Roughton и соавт. предложили метод расчёта двух главных составляющих ДСЛ (диффузии через лёгочную мембрану и объёма капиллярного русла лёгких) с использованием метода определения ДСЛ_{CO} с задержкой дыхания на 10 с, для которого требовались два дыхательных маневра при двух разных давлениях кислорода [16]. Стандартизованный метод исследования ДСЛ_{CO} и определения АО был предложен С. Ogilvie и соавт. [17]. При диагностике однократный вдох монооксида углерода (СО) с задержкой дыхания на 5 или 10 с является часто используемым методом [18]. При этом определяется степень уменьшения в выдыхаемом воздухе концентрации СО, отражающая его перенос в кровь. При анализе ДСЛ_{CO} или трансфер-фактора угарного газа методом однократного вдоха с задержкой дыхания на 10 с используется газовая смесь, содержащая СО (0,25–0,30%), инертный газ (метан или гелий 8,9–10,0%) и синтетический воздух (21% кислорода). Метан обычно применяется в системах с газоанализаторами быстрого реагирования (RGA); его диффузия в газовой среде ближе к СО, но он имеет более высокую растворимость в жидкостях, чем гелий [19]. Инертный газ используется для расчёта АО, который представляет собой объём воздуха в альвеолярном пространстве (тот, который диффундирует).

Перенос газов через альвеолярно-капиллярную мембрану зависит от возрастания лёгочного кровотока, поэтому перед проведением анализа следует исключить все влияющие на это факторы. Пациенты должны находиться в состоянии покоя в течение как минимум 10 мин, не принимать пищу в течение 3 ч до исследования, а также необходимо отменить ингаляции кислорода (если это невозможно — указать время их проведения и концентрацию вдыхаемого кислорода). До анализа ДСЛ необходимо зарегистрировать жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ) в спокойном состоянии. Форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), полученная во время спирометрии, считалась эквивалентной ЖЕЛ, поскольку было показано, что ФЖЕЛ существенно не отличается от ЖЕЛ у здоровых людей [20, 21]. Недостаточно глубокий вдох тестового газа (меньше значения ЖЕЛ для данного больного) оказывает влияние на потребление СО в зависимости от того, было ли это результатом недостаточно глубокого предшествующего выдоха до уровня остаточного объёма лёгких или недостаточно глубокого вдоха от этого уровня (манёвр выполнен на уровне или ниже общей ёмкости лёгких соответственно) [22]. В первом случае расчёт АО и ДСЛ_{CO} будет точно соответствовать лёгочным объёмам пациента и отражать потребление СО лёгкими на уровне общей ёмкости лёгких, а во втором случае АО будет снижен, что исказит значение ДСЛ_{CO}. Важно, чтобы вдыхаемый объём тестового газа (V1) был как можно ближе к ранее измеренной ЖЕЛ. Показано, что при измерении ДСЛ_{CO} объём вдоха (V1) должен составлять около 90% ЖЕЛ [23]. Также отмечено, что V1 можно повысить, увеличив до 12 с время выдоха перед вдыханием тестового газа. Однако манёвр может ока-

заться приемлемым и при V1, составляющем 85% от наибольшей ЖЕЛ, если АО отличается от наибольшего АО во всех приемлемых маневрах ДСЛ_{CO} не более чем на 200 мл, или 5% (по наибольшему значению). Вдох должен быть быстрым, т.к. при расчёте ДСЛ_{CO} предполагается мгновенное наполнение лёгких, а при медленном наполнении лёгких уменьшается время, в течение которого лёгкие находятся в состоянии полного вдоха, что приводит к уменьшению потребления СО. При разных методиках, отличающихся по длительности сбора образца выдыхаемого газа при разной скорости наполнения и опорожнения лёгких, скорость вдоха тестового газа должна быть достаточно быстрой, чтобы пациент вдохнул 85% V1 менее чем за 4 с. В противном случае это необходимо отметить в протоколе исследования [24].

Для оценки ДСЛ пациенту необходимо подробно объяснить весь ход манёвра однократного вдоха с задержкой дыхания, а затем все действия пациент выполняет по команде врача: надевает на нос зажим, берет загубник в рот, плотно сжимает его губами, так, чтобы язык находился под загубником, и дышит спокойно. После нескольких дыхательных циклов комнатным воздухом, когда установится стабильное дыхание, пациент по команде врача спокойно выдыхает весь воздух до уровня остаточного объёма лёгких, затем по команде врача делает максимально глубокий резкий вдох газовой смеси до уровня общей ёмкости лёгких, который определяется программой автоматически при условии регистрации спокойной ЖЕЛ, задерживает дыхание на 8–10 с, плотно сжимая зубами и губами загубник, чтобы избежать утечки воздуха (в это время врач отсчитывает время задержки), после чего по команде врача выполняет резкий полный выдох [13, 14]. В классических системах время выдоха для сбора пробы не должно превышать 4 с. У пациентов, у которых выдох для получения необходимой порции альвеолярного газа занимает большее время, это также следует указать в протоколе исследования. В RGA выдох должен продолжаться до достижения остаточного объёма лёгких с максимальным временем выдоха 12 с, что позволяет при анализе данных для RGA измерять АО более точно [15]. «Мёртвое» пространство (не подвергшееся диффузии) зависит как от «мёртвого» пространства в системе (оно должно быть меньше 100 мл), которое нам известно, так и от анатомического «мёртвого» пространства (части объёма, не участвующей в газообмене и включающей в себя объём дыхательных путей и объём неперфузируемых альвеол) — 2,2 мл/кг массы тела.

АО рассчитывают по формуле:

$$AO = (FI_{gas}) / (FA_{gas}) \times (VI - VD_{an} - VD_{ins}),$$

где FI_{gas} — инспираторная доля инертного газа (метан или гелий); FA_{gas} — альвеолярная фракция инертного газа; VI — объём вдоха; VD_{ins} — «мёртвое» пространство аппарата исследования (обычно составляет 130 мл); VD_{an} — анатомическое «мёртвое» пространство, рассчитываемое по формуле Котеса 1993 г. как $VD_{an} = 2,2 \text{ мл/кг} \times \text{вес в кг}$ [24, 25].

Взаимосвязь между объёмом лёгких и поглощением СО сложна, и в исследованиях, в которых изучалось влияние снижения VI (следовательно, АО), показано, что эта взаимосвязь нелинейная и, безусловно, < 1:1 (т.е. снижение ДСЛ_{CO} намного меньше, чем снижение объёма

лёгких) [19, 21]. Это связано с тем, что спадение и расправление альвеол и изменение объёма капилляров, связанное с изменением объёма лёгких, не сопровождаются эквивалентными изменениями ДСЛ_{CO} [26]. В классических системах необходимо «отбросить» объём мёртвого пространства, который должен составлять 0,75–1,0 л, при этом, если ЖЕЛ пациента составляет < 2,0 л, этот объём можно уменьшить до 0,5 л. Продолжительность сбора образца (объём образца — это объем газа, собранный после задержки дыхания и используемый для анализа альвеолярных концентраций СО и индикаторного газа) влияет на измерение времени задержки дыхания. Для систем сбора образца «в мешок» необходим большой объём образца (0,5–1,0 л). У больных с ЖЕЛ менее 1 л можно использовать объём образца менее 0,5 л, если подтвердить, что газ из VD не попал в пробу. В системах с RGA точку вымывания газа из VD можно определить по концентрации выдыхаемого индикаторного газа. Этот процесс можно автоматизировать, но для визуального определения точки вымывания VD концентрация индикаторного газа должна быть отражена на кривой концентрация–объем, т.к. определение точки вымывания VD с использованием кривой концентрации относительно времени ненадёжно из-за достаточно высокой скорости потока в начале выдоха. Если оператор меняет точку сбора образца, это необходимо отметить в результатах теста. При использовании RGA концентрации СО и индикаторного газа рассчитываются в виртуальном образце альвеолярного газа. Надёжным считается образец объемом 200 мл, при этом можно использовать виртуальные образцы газа объемом 85–500 мл [27]. Интервалы между манёврами в классических системах должны быть не менее 4 мин для достаточного удаления тестового газа из лёгких, а для больных с бронхиальной обструкцией требуется более длительный период (10 мин). В системах с RGA выдыхаемый газ можно мониторировать сразу, как только пациент начинает дышать через мундштук перед ингаляцией тестового газа [28]. Если перед этим выполнен хотя бы 1 манёвр, информация об индикаторном газе, собранном в конце выдоха, покажет, закончилось ли вымывание (у некоторых пациентов требуется менее 4 мин) [29]. Исследование ДСЛ_{CO} нередко выполняется непосредственно после ингаляции сальбутамола в промежутке между пре- и постбронходилатационными манёврами спирометрии. Не выявлено значимого влияния сальбутамола в дозах менее 1000 мкг на величину ДСЛ_{CO} у больных хронической обструктивной болезнью лёгких, возможно, в связи с этим отсутствуют рекомендации против применения бронхолитических препаратов перед измерением ДСЛ_{CO} [30]. Спирометрия является разновидностью нагрузки, которая может влиять на величину ДСЛ_{CO}. У детей на повышение ДСЛ_{CO} в покое влияют активные занятия плаванием [31, 32].

При анализе ДСО важно выделять следующие критерии: **критерии правильно выполненного манёвра (критерии приемлемости):** VI ≥ 90% от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании либо VI ≥ 85% от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании, если АО не отличается на ≥ 200 мл, или 5% (в зависимости от того, что больше) от наибольшего АО в других приемлемых манёврах. 85% VI тестового газа пациент вдохнул менее чем за 4 с. Стабильная задержка дыхания — в течение

10 ± 2 с без признаков утечки или манёвров Мюллера или Вальсальвы. Сбор образца альвеолярного газа не должен занимать более 4 с от начала выдоха. В RGA сбор виртуального образца должен начинаться после того, как полностью завершится вымывание VD; **критерии повторяемости:** получены как минимум 2 приемлемых манёвра, отличающиеся друг от друга не более чем на 2 мл/мин/мм рт. ст. (0,67 ммоль/мин/кПа) [33, 34].

Следовательно, показатель ДСЛ_{CO} является информативным при условии соблюдения рекомендаций по проведению и интерпретации данных анализа ДСЛ. В педиатрической практике существуют трудности воспроизводимости теста: детский возраст пациента, неспособность сотрудничать в момент проведения теста, непонимание команд врача, нередко тяжёлое состояние больного. Учитывая патогенез МВ и морфофункциональные изменения в лёгких у таких больных, оценка газообменной функции респираторной системы при МВ необходима [35–37]. Однако данных об использовании анализа ДСЛ_{CO} для оценки ФВД у детей с МВ недостаточно.

Определение ДСЛ_{CO} у здоровых детей представляется необходимым в связи с тем, что отсутствуют международные должные значения ДСЛ_{CO}. Имеются отдельные публикации прогнозируемых значений ДСЛ_{CO} без поправки на АО [38, 39].

Установлено, что ДСЛ_{CO} у детей увеличивается пропорционально росту, весу и возрасту, но уменьшается при поправке на АО (ДСЛ_{CO}/АО). В свою очередь, АО постепенно увеличивался с ростом, а ДСЛ_{CO} параллельно увеличивался с возраста 12–13 лет до 15–16 лет [40, 41]. При этом «тяжёлые» патогенные варианты CFTR негативно влияют на показатели ФВД детей всех возрастных групп, а при «мягких» генотипах у пациентов в возрасте 15–18 лет эти показатели выше, чем у детей в возрасте 11–14 лет [42].

Анализ ДСЛ_{CO} у детей с различными формами патологии показал, что уровень ДСЛ_{CO} с поправкой на гемоглобин (%) был существенно уменьшен у детей с серповидно-клеточной анемией и коррелировал с тяжестью заболевания [43, 44]. У подростков, родившихся недоношенными, стандартизированный по возрасту, полу и росту показатель ДСЛ_{CO} был уменьшен по сравнению с пациентами, родившимися в срок, и оставался таким в период полового созревания до совершеннолетия, тогда как АО был одинаковым в сравниваемых группах [45]. У больных сахарным диабетом с плохим гликемическим контролем (уровень гликированного гемоглобина более 8%) выявлены сопоставимые показатели спирометрии (коррелировавшие только с возрастом дебюта диабета), но существенно более низкие значения ДСЛ_{CO}/АО (коррелировавшие с уровнем гликированного гемоглобина), чем у больных СД с хорошим гликемическим контролем и здоровых детей [46]. У больных 6–17 лет с хроническими респираторными симптомами, ассоциированными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, установлено, что показатели спирометрии были ниже в группе детей с бронхиальной астмой, а ДСЛ_{CO} — у детей с ларингитом [47]. При астме наблюдается более высокая ДСЛ (65–151% от ожидаемого потока) [34]. Показано, что соотношение ДСЛ_{CO}/АО находится в пределах нормы у пациентов с обструктивными заболеваниями

лёгких и синдромом перекрёста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких, что может приводить к ошибкам в интерпретации теста. Коррекция ДСЛ_{CO} с помощью АО не может надёжно исключить наличие эмфиземы и/или паренхиматозного заболевания лёгких [40, 42]. Изолированное низкое значение ДСЛ_{CO} при нормальных показателях спирометрии и объёмов лёгких может указывать на наличие эмфиземы, но нормальное значение ДСЛ_{CO} не позволяет исключить эмфизему. Следует дифференцировать формы патологии, а именно бронхиальную астму, ожирение, полицитемию и шунты «слева направо», которые часто связаны с повышенным или высоким значением ДСЛ_{CO}, т.е. более 140% от ожидаемого, хотя отмечено, что и это значение не является общепринятым референсным значением верхней границы нормы [38]. Значения ДСЛ_{CO} у больных БА чаще находятся в пределах нормы либо повышены в зависимости от различных факторов. У астматиков наблюдается повышение ДСЛ_{CO} из-за увеличения объёма лёгочной крови и отрицательного внутригрудного давления, возникающего после быстрых вдохов [42].

Коэффициент переноса СО является прямым измерением константы скорости альвеолярного поглощения СО при задержке дыхания при измерении на одном дыхании и не содержит информации об АО, а на ДСЛ_{CO} влияют два независимых друг от друга параметра — константа скорости альвеолярного поглощения и АО. В свою очередь, измерение ДСЛ_{CO}, предположительно, может отражать процесс ремоделирования стенки дыхательных путей и сосудов [42]. При ювенильном идиопатическом артрите без клинических признаков лёгочной патологии было отмечено значительное снижение ДСЛ_{CO}, что предполагает наличие аномалий альвеолярно-капиллярной мембраны, ассоциированных с диффузной сосудистой и/или паренхиматозной патологией лёгких [48, 49].

Определение ДСЛ_{CO} у больных МВ выявило сильную корреляцию между ДСЛ_{CO} и данными компьютерной томографии органов грудной клетки в баллах (по шкале Броди), чем для показателей спирометрии и бодиплетизмографии, включая стандартный показатель для мониторинга МВ — объёма сформированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) [50]. У взрослых больных МВ оценка ДСЛ выявила снижение ДСЛ_{CO} и тесную корреляцию между показателями диффузионной способности лёгких и бронхиальной проходимости [51]. При обследовании пациентов с МВ после трансплантации лёгких выявлено значимое увеличение ДСЛ_{CO} через 3 мес до 65% от должного и отсутствие изменений этого показателя в течение 12 мес дальнейшего наблюдения, в свою очередь, снижение ДСЛ_{CO} лёгкой степени связывают с неполным восстановлением ЖЕЛ [52–54]. При анализе 32 детей с МВ показана тенденция к снижению ДСЛ_{CO} у больных с нарушением толерантности к глюкозе и МВ-ассоциированным сахарным диабетом по сравнению с детьми, у которых не было нарушений углеводного обмена, при этом уровень ДСЛ_{CO} был наименьшим у больных с МВ-ассоциированным сахарным диабетом [55]. При длительном наблюдении в течение 3,8 года за 53 детьми с МВ (возраст 5,8–19,5 года) установлено, что при прогрессивном снижении ОФВ₁ и ФЖЕЛ показатели ДСЛ_{CO} были повышены и/или оставались стабильными [56]. Эти данные

свидетельствуют о том, что нормальная диффузионная способность лёгких на ранней стадии МВ несколько повышена и сохраняется, несмотря на прогрессирующую обструктивную болезнь лёгких, что может быть обусловлено изменениями лёгочного и бронхиального кровообращения при МВ, связанным с уменьшением числа альвеолярных единиц и снижением их функции. Следовательно, показатель ДСЛ_{CO} в состоянии покоя пациента не подходит в качестве раннего маркера прогрессирующего ухудшения состояния лёгких у детей с МВ [57, 58]. Авторы ретроспективного поперечного исследования 74 больных МВ (средний возраст 26 ± 10 лет) с различной степенью тяжести поражения лёгких (у 76% больных была хотя бы одна тяжёлая мутация) предложили оценивать АО методом вычитания анатомического мертвого пространства из общего объёма лёгких, определяемой с помощью бодиплетизмографии, и оценивать отношение ДСЛ_{CO} к АО, рассчитанному данным способом. Этот расчётный показатель лучше коррелировал с ОФВ₁, в том числе при незначительном его снижении, т.е. на более ранней стадии МВ [12]. Следует отметить, что ещё недостаточно описаны изменения ДСЛ_{CO} при обострении МВ и его различном течении, разных генотипах МВ у детей, а также в зависимости от состояния микробиоты лёгких [59, 60].

Таким образом, диагностическое значение определения диффузионной способности лёгких у детей с МВ ещё не определено, а трактовка результатов этого теста может быть неоднозначной. Не учитываются такие значимые факторы, как обструкция дыхательных путей, воздушные ловушки, анемия, изменения внутрилёгочного кровотока, возраст ребёнка. Проведение и интерпретация данных определения ДСЛ у детей с МВ требуют соблюдения всех рекомендаций по стандартизации с учётом особенностей больного МВ. Несмотря на то, что широко распространённые тесты (спирометрия, бодиплетизмография, компьютерная томография органов грудной клетки) позволяют комплексно оценивать состояние лёгких у больных МВ, определение ДСЛ у детей с МВ представляется необходимым в качестве индивидуального прогностического метода изменений состояния лёгочной функции при длительном лечении МВ у детей.

Литература

(1–4; 7; 10–23; 25–51; 53–56; 58–60 см. References)

- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Стафинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. *Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации* – 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022.
- Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31(2): 226–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>
- Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Шадрин В.В. Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет. *Пульмонология*. 2019; 29(6): 739–44. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744>
- Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А. Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(5): 52–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-52-56>

24. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2-я). *Пульмонология*. 2019; 29(3): 269–91. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291>
52. Черняк А.В., Красовский С.А., Наumenko Ж.К., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Неклюдова Г.В. и др. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом после трансплантации легких. *Пульмонология*. 2017; 27(2): 206–15. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-206-215>
57. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Диагностические возможности исследования диффузионной способности легких. *Медицинский алфавит*. 2020; (25): 22–5. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-22-25>

References

1. Stanton B.F. Cystic fibrosis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2016; 63(4): xv. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.06.002>
2. Cheney J., Vidmar S., Gailer N., Wainwright C., Douglas T.A. Health-related quality-of-life in children with cystic fibrosis aged 5-years and associations with health outcomes. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19(3): 483–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.022>
3. Wilk M.A., Braun A.T., Farrell P.M., Laxova A., Brown D.M., Holt J.M., et al. Applying whole-genome sequencing in relation to phenotype and outcomes in siblings with cystic fibrosis. *Cold Spring Harb. Mol. Case. Stud.* 2020; 6(1): 004531. <https://doi.org/10.1101/mcs.a004531>
4. Lahiri T., Hempstead S.E., Brady C., Cannon C.L., Clark K., Condren M.E., et al. Clinical practice guidelines for the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2016; 137(4): e20151784. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1784>
5. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., et al. *Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation – 2020 [Registratsionnyy s mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii – 2020]*. Moscow: Medpraktika-M; 2022. (in Russian)
6. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondrat'eva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31(2): 226–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236> (in Russian)
7. Earnest A., Salimi F., Wainwright C.E., Bell S.C., Ruseckaite R., Ranger T., et al. Lung function over the life course of paediatric and adult patients with cystic fibrosis from a large multi-centre registry. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 17421. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74502-1>
8. Furman E.G., Kondrat'eva E.I., Chernyak A.V., Shadrina V.V. The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years. *Pul'monologiya*. 2019; 29(6): 739–44. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744> (in Russian)
9. Pavlinova E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A. Possibilities of computed bronchophonography in the diagnosis of external respiratory dysfunction in patients with cystic fibrosis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(5): 52–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-52-56> (in Russian)
10. Radtke T., Böni L., Bohnacker P., Maggi-Beba M., Fischer P., Kriemler S., et al. Acute effects of combined exercise and oscillatory positive expiratory pressure therapy on sputum properties and lung diffusing capacity in cystic fibrosis: a randomized, controlled, crossover trial. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18(1): 99. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0661-1>
11. Merkus P.J., Govaere E.S., Hop W.H., Stam H., Tiddens H.A., de Jongste J.C. Preserved diffusion capacity in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 37(1): 56–60. <https://doi.org/10.1002/ppul.10357>
12. Vilozni D., Dagan A., Sarouk I., Bar-Aluma B.E., Ashkenazi M., Bezalel Y., et al. Advanced lung disease in patients with cystic fibrosis is associated with low diffusion capacity. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22(12): 770–4.
13. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
14. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3): 511–22. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
15. Bokov P., Delclaux C. Interpretation and use of routine pulmonary function tests: Spirometry, static lung volumes, lung diffusion, arterial blood gas, methacholine challenge test and 6-minute walk test. *Rev. Med. Interne.* 2016; 37(2): 100–10. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.356> (in French)
16. Roughton F.J., Forster R.E. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1957; 11(2): 290–302. <https://doi.org/10.1152/jappl.1957.11.2.290>
17. Ogilvie C., Forster R., Blakemore W., Morton J.W. A standardized breath-holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36(1 Pt. 1): 1–17. <https://doi.org/10.1172/jci103402>
18. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P.M., Brusasco V., et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(4): 720–35. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>
19. Salvador-Ong R., Dijkers E., van Steenwijk R., Sterk P. Single-breath diffusion: comparison between helium and methane as tracer gases in COPD and healthy controls. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1271.
20. von Westernhagen F., Smidt U. The significance of the difference between slow inspiratory and forced expiratory vital capacity. *Lung.* 1978; 154(4): 289–97. <https://doi.org/10.1007/bf02713545>
21. Zavorsky G.S., Wilson B., Harris J.K., Kim D.J., Carli F., Mayo N.E. Pulmonary diffusion and aerobic capacity: is there a relation? Does obesity matter? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2010; 198(4): 499–507. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02059.x>
22. Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir. Med.* 2000; 94(1): 28–37. <https://doi.org/10.1053/rmed.1999.0740>
23. Hughes J.M., Pride N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(2): 132–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201112-2160CI>
24. Measurement of single-breath diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 2). *Pul'monologiya*. 2019; 29(3): 269–91. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291> (in Russian)
25. Ring A.M., Carlens J., Bush A., Castillo-Corullón S., Fasola S., Gaboli M.P., et al. Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29(157): 200019. <https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2020>
26. Fitzgerald N.M., Fitzgerald D.A., Lands L., Selvadurai H. Diffusion capacity in children: what happens with exercise? *Paediatr. Respir. Rev.* 2013; 14(3): 190–4. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.08.005>
27. Degano B., Perrin F., Soumagne T., Agard C., Chambellan A. Pulmonary CO/NO transfer: physiological basis, technical aspects and clinical impact. *Rev. Med. Interne.* 2014; 35(5): 322–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.11.001>
28. Moscato U., Poscia A., Gargaruti R., Capelli G., Cavaliere F. Normal values of exhaled carbon monoxide in healthy subjects: comparison between two methods of assessment. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 204. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-204>
29. Chemery L., Fekete K., Guillot S., Roussey M., Desrues B., Dabadie A., et al. Diffusing capacity for carbon monoxide (TLCO) and oxygen saturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr.* 2004; 11(9): 1060–6. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2004.04.019>
30. Yang J., Stanton J., Wang L., Beckert L., Frampton C., Burton D., et al. Effect of salbutamol on the measurement of single-breath diffusing capacity. *Respirology*. 2013; 18(8): 1223–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12125>
31. Pedreira C.C., Robert R.G., Dalton V., Oliver M.R., Carlin J.B., Robinson P., et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39(3): 276–80. <https://doi.org/10.1002/ppul.20162>
32. Ding S., Zhong C. Exercise and cystic fibrosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1228: 381–91. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_26
33. Dressel H., Filser L., Fischer R., Marten K., Müller-Lisse U., de la Motte D., et al. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by

- computed tomography in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 30. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-30>
34. Salcedo-Posadas A., Villa-Asensi J.R., de Mir Messa I., Sardon-Prado O., Larramona H. Measurement of CO diffusion capacity (II): Standardisation and quality criteria. *Anales de Pediatría (English Ed.)*. 2015; 83(2): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.06.012>
35. Lacerda L.S., Lopes A.J., Carvalho A.R.S., Guimarães A.R.M., Firmida M.C., Castro M.C.S., et al. The role of multidetector computed tomography and the forced oscillation technique in assessing lung damage in adults with cystic fibrosis. *Respir. Care*. 2018; 63(4): 430–40. <https://doi.org/10.4187/respcare.05815>
36. Hughes J.M., van der Lee I. The TL_{NO}/TL_{CO} ratio in pulmonary function test interpretation. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(2): 453–61. <https://doi.org/10.1183/09031936.00082112>
37. Guillot S., Beillot J., Meunier C., Dassonville J. Interpreting carbon monoxide transfer coefficient: significance and difficulties. *Rev. Mal. Respir.* 2005; 22(5 Pt. 1): 759–66. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85633-5](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85633-5)
38. Koopman M., Zanen P., Kruitwagen C.L.J.J., van der Ent C.K., Arets H.G.M. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir. Med.* 2011; 105(1): 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.07.020>
39. Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir. Med.* 2000; 94(1): 28–37. <https://doi.org/10.1053/rmed.1999.0740>
40. Shimizu K., Konno S., Makita H., Kimura H., Kimura H., Suzuki M., et al. Transfer coefficients better reflect emphysematous changes than carbon monoxide diffusing capacity in obstructive lung diseases. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2018; 125(1): 183–9. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01062.2018>
41. Rocamora-Pérez P., Benzo-Iglesias M.J., Valverde-Martínez M.L.A., García-Luengo V., AguilarParra J.M., Trigueros R., et al. Effectiveness of positive expiratory pressure on patients over 16 years of age with cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221089467. <https://doi.org/10.1177/17534666221089467>
42. Piacentini G.L., Tezza G., Cattazzo E., Kantar A., Ragazzo V., Boner A.L., et al. Diffusion lung capacity of carbon monoxide: A novel marker of airways remodeling in asthmatic children? *Allergy Rhinol. (Providence)*. 2012; 3(2): 66–73. <https://doi.org/10.2500/ar.2012.3.0033>
43. Mondal P., Yirinec A., Midya V., Sankoorikal B.J., Smink G., Khokhar A., et al. Diagnostic value of spirometry vs impulse oscillometry: A comparative study in children with sickle cell disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54(9): 1422–30. <https://doi.org/10.1002/ppul.24382>
44. Mondal P., Midya V., Khokhar A., Sathianathan S., Forno E. Predictors of diffusing capacity in children with sickle cell disease: a longitudinal study. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 678174. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.678174>
45. Satrell E., Clemm H., Røksund O.R., Hufthammer K.O., Thorsen E., Halvorsen T., et al. Development of lung diffusion to adulthood following extremely preterm birth. *Eur. Respir. J.* 2022; 59(5): 2004103. <https://doi.org/10.1183/13993003.04103-2020>
46. Villa M.P., Montesano M., Barreto M. Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(11): 1931–5. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1548-7>
47. Mirić M., Turkalj M., Nogalo B., Erceg D., Perica M., Plavec D. Lung diffusion capacity in children with respiratory symptoms and untreated GERD. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 774–81. <https://doi.org/10.12659/MSM.890336>
48. Hildebrandt J., Rahn A., Kessler A. Lung clearance index and diffusion capacity for CO to detect early functional pulmonary impairment in children with rheumatic diseases. *Pediatr. Rheumatol.* 2021; 19(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00509-1>
49. Attanasi M., Lucantoni M., Rapino D., Petrosino M.I., Marsili M., Gasparroni G., et al. Lung function in children with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54(8): 1242–9.
50. Fretzayas A., Loukou I., Moustaki M., Douros K. Correlation of computed tomography findings and lung function in children and adolescents with cystic fibrosis. *World J. Pediatr.* 2021; 17(3): 221–6. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00388-8>
51. Espiritu J.D., Ruppel G., Shrestha Y., Kleinhenz M.E. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir. Med.* 2003; 97(6): 606–11. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1487>
52. Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Naumenko Zh.K., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Neklyudova G.V., et al. Change in lung function of patients with cystic fibrosis underwent lung transplantation. *Pul'monologiya*. 2017; 27(2): 206–15. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-206-215> (in Russian)
53. Ramos K.J., Smith P.J., McKone E.F., Pilewski J.M., Lucy A., Hempstead S.E., et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18(3): 321–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.03.002>
54. Leard L.E., Holm A.M., Valapour M., Glanville A.R., Attawar S., Aversa M., et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2021; 40(11): 1349–79. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.005>
55. Alves C., Della-Manna T., Albuquerque C.T.M. Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020; 33(7): 835–43. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0484>
56. Prentice B.J., Jaffe A., Hameed S., Verge C.F., Waters S., Widger J. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(159): 200293. <https://doi.org/10.1183/16000617.0293-2020>
57. Neklyudova G.V., Chernyak A.V. Diagnostic features of the measuring the lung diffusion capacity. *Meditsinskiy al'favit*. 2020; (25): 22–5. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-22-25> (in Russian)
58. Wheatley C.M., Foxx-Lupo W.T., Cassuto N.A., Wong E.C., Daines C.L., Morgan W.J., et al. Impaired lung diffusing capacity for nitric oxide and alveolar-capillary membrane conductance results in oxygen desaturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10(1): 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.09.006>
59. Wagener J.S., VanDevanter D.R., Konstan M.W., Pasta D.J., Millar S.J., Morgan W.J. Lung function changes before and after pulmonary exacerbation antimicrobial treatment in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(3): 828–34. <https://doi.org/10.1002/ppul.24577>
60. Bartley B.L., Schwartz C.E., Stark R.B., Georgiopoulos A.M., Friedman D., Richards C.J., et al. Lung transplant referral practice patterns: a survey of cystic fibrosis physicians and general pulmonologists. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1067-4>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022
УДК 613.84-615.015.6-615.918

Галицкая М.Г.¹, Фисенко А.П.^{1,2}, Макарова С.Г.^{1,2}

Электронные сигареты (вейпы) — старая угроза здоровью в новом обличье

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия

Электронные системы дозирования никотина, широко известные как электронные сигареты или вейпы, быстро стали распространёнными табачными изделиями, используемыми молодёжью, во многом благодаря маркетингу и рекламе. Появление безникотиновых вейпов — новый виток в производстве электронных сигарет. Из-за широко распространённого мнения о безвредности таких вейпов их часто стали использовать дети и подростки. В обзоре дана характеристика состава аэрозолей вейпов, приведены данные исследований их влияния на здоровье человека. Показана опасность курения как никотиновых, так и безникотиновых вейпов. Учитывая относительную непродолжительность использования электронных сигарет, остаётся множество вопросов — как сугубо медицинских, так и правовых. Авторы рекомендуют настороженно относиться к новомодному увлечению подростков и молодёжи, применять знания о вреде вейпов в повседневной практике, что поможет помочь детям и подросткам избежать никотиновой зависимости.

Ключевые слова: электронные сигареты; вейпы; никотин; аэрозоль; подростки; здоровье молодёжи

Для цитирования: Галицкая М.Г., Фисенко А.П., Макарова С.Г. Электронные сигареты (вейпы) — старая угроза здоровью в новом обличье. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 357–361. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-357-361>

Для корреспонденции: Галицкая Марина Геннадьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, galitskaya.mg@nczd.ru

Участие авторов: Галицкая М.Г., Макарова С.Г. — концепция и дизайн исследования; Галицкая М.Г. — сбор и обработка материала, написание текста; Макарова С.Г., Фисенко А.П. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.08.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Marina G. Galitskaya¹, Andrey P. Fisenko^{1,2}, Svetlana G. Makarova^{1,2}

Electronic cigarettes (vapes) are an old threat to health in a new guise

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation

Electronic nicotine dosing systems, commonly known as electronic cigarettes or vapes, have quickly become the most common tobacco products used by teenagers and young people, largely due to the marketing and advertising of the companies that produce them. The appearance of nicotine-free vapes is a new round in the production of electronic cigarettes. Due to the widespread opinion about the harmlessness of such vapes, they are increasingly being used by children and adolescents. The review describes the composition of vaping aerosols, provides data from scientific research on their impact on human health. The danger of smoking both nicotine and nicotine-free vapes is shown. However, given the relative short duration of the use of electronic cigarettes, there are many both purely medical and legal questions. All these issues require further research, which continues all over the world. The authors recommend being wary of this habit and the newfangled hobby of teenagers and young people, applying knowledge about the dangers of vaping in everyday practice, which will indirectly help children and adolescents avoid the path of nicotine addiction, protecting the health of the younger generation.

Keywords: electronic cigarettes; vapes; nicotine; aerosol; children and teenagers

For citation: Galitskaya M.G., Fisenko A.P., Makarova S.G. Electronic cigarettes (vapes) are an old threat to health in a new guise. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 357–361. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-357-361>

For correspondence: Marina G. Galitskaya, MD, PhD., senior researcher of the Department of preventive pediatrics of National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, galitskaya.mg@nczd.ru

Contribution: Galitskaya M.G., Makarova S.G. — concept and design of the study; Galitskaya M.G. — collection and processing of the material, writing the text; Makarova S.G., Fisenko A.P. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all its parts.

Information about the authors:

Galitskaya M.G., <https://orcid.org/0000-0002-3586-4031>

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Makarova S.G., <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: August 24, 2022
Accepted: September 20, 2022
Published: October 31, 2022

Табакокурение является одной из серьёзных угроз здоровью человека, когда-либо возникавших в мире; ежегодно от неё гибнет более 8 млн человек¹. ВОЗ признаёт, что курение подрывает цели глобального благосостояния, т.к. является угрозой для здоровья населения и распространённой причиной развития неинфекционных заболеваний².

Чтобы сократить вред от распространения привычки к курению, многие страны, включая Россию, принимают при поддержке ВОЗ комплексные антитабачные меры, которые включают повышение налогов на табачную продукцию; запрет всех форм рекламы и продвижения табака; антитабачные кампании в СМИ; размещение графических предупреждений о вреде для здоровья на упаковках табака и сигарет; пропаганду здорового образа жизни и помощь желающим бросить курить; запрет на продажу табачных изделий лицам моложе 18 лет и ряд других мер³.

В последние годы всё более широкое распространение получают электронные сигареты (вейпы), которые преподносятся как «менее опасная» и «бездымная» альтернатива традиционным сигаретам.

Вейпы представляют собой электронные устройства, состоящие из картриджа, заполненного жидкостью, нагревательного элемента/распылителя, необходимого для нагрева жидкости и создания пара, который можно вдыхать через мундштук, и перезаряжаемой батареи. Вейп (от англ. varog — испарение, пар) не совсем соответствует своему названию, потому что пользователь вдыхает аэрозоль, который состоит из мелкодисперсных частиц различных веществ.

Электронные сигареты претерпели существенные изменения и эволюцию. В настоящее время вейпы третьего поколения имеют возможность изменять мощность и напряжение, а известный бренд «JUUL» запатентовал собственную формулу жидкости на основе солевого никотина, кроме того, изменил форму вейпа — они стали миниатюрными и напоминать компьютерные USB-накопители. Данная форма представляет определённую опасность для детей и подростков, т.к., помимо привлечения модным дизайном, позволяет использовать вейпы незаметно, даже на уроках в школе [1].

Известно, что за последние 50 лет потребление табачных изделий взрослыми и молодёжью постепенно сокращалось, что отчасти связано с культурой, которая денормализовала употребление традиционных табачных изделий. И большинство крупных брендов табачной продукции стали выпускать электронные сигареты, при этом используя аналогичные маркетинговые и рекламные стратегии для привлечения молодёжи, как это было много лет назад с традиционными табачными изделиями. Хотя открытая реклама любых сигарет запрещена почти в каждой стране мира, обманчивый маркетинг, применяемый для увеличения числа продаж,

ориентируется в данном случае непосредственно на потребителя и на рекламу торговых точек. Электронные сигареты продаются во многих местах, в том числе в вейп-шопах, продуктовых и круглосуточных магазинах, на заправочных станциях и в Интернете. Большая часть продаж табачных изделий несовершеннолетним приходится на розничную торговлю, в которой соблюдение возраста при покупке в значительной степени является обязанностью розничного продавца. Продажи через Интернет также вызывают серьёзную озабоченность в отношении доступа молодёжи к электронным сигаретам из-за трудностей с регулированием и количества интернет-магазинов. В ходе обзора онлайн-брендов электронных сигарет обнаружены 433 отдельных сайта, 12 из которых принадлежали табачным компаниям [2].

Изначально электронные сигареты позиционировались как потенциально менее вредная система доставки никотина — путём нагревания, а не горения. Именно по этой причине электронные сигареты часто рассматриваются как средство отказа от курения, однако это положение ещё не доказано [3, 4]. Несмотря на отсутствие доказательств о преодолении никотиновой зависимости с помощью электронных сигарет, вейпы считаются менее вредной альтернативой обычному курению сигарет, что активно поддерживают их производители. Тем не менее всё больше исследований свидетельствует о том, что риск для здоровья при курении вейпов сопоставим с таковым при курении традиционных сигарет. Например, при оценке уровня котинина (биомаркер воздействия никотина) в сыворотке крови было выявлено, что в зависимости от продолжительности использования электронных сигарет его уровень может быть таким же высоким, как и у людей, курящих обычные сигареты [5]. При этом концентрация котинина в моче у подростков, употребляющих продукцию бренда «JUUL», была даже выше, чем концентрация котинина в моче у тех, кто курил обычные сигареты [6].

Существует реальная опасность того, что расширенная линейка вкусов и запахов вейпов, а также стильные дизайнерские решения и формирование определённых модных тенденций в курении вейпов начинают привлекать не курящих ранее пользователей. Даже если такие пользователи начинают пробовать безникотиновые вейпы, они значительно легче могут перейти на никотинсодержащие вейпы, таким образом пополняя ряды никотинзависимых людей. Кроме того, всё больше появляется так называемых «двойных пользователей» — тех, кто использует и традиционные сигареты, и вейпы. Показано, что у двойных пользователей уровень концентрации никотина, других биомаркеров табака, а также металлов и летучих органических соединений, выделенных в моче, — самый высокий [7].

Одним из самых тревожных аспектов потребления подростками электронных сигарет является уже изученная траектория начала курения традиционных сигарет. В метаанализе авторы пришли к выводу, что подростки, которые употребляют электронные сигареты, в 3,5 раза чаще начинают курить обычные сигареты, чем те, кто не употребляет электронные сигареты [8].

Количественное содержание никотина в курительных смесях может быть разным (смеси маркируются от 0 до 24 мг вещества на 1 мл жидкости), а в работах по-

¹Global Burden of Disease [database]. Washington, DC: Institute of Health Metrics; 2019. IHME, по состоянию на 17.07.2021.

²WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025, second edition / World Health Organization. Женева: WHO; 2018. 121 с.

³Европейское региональное бюро ВОЗ. Доклад о тенденциях в области употребления табака в Европе 2019 г. Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения; 2019. 68 с.

следних лет показано, что истинное содержание никотина в аэрозоле может не соответствовать заявленному на упаковке. Например, газовая хроматография с детектором ионизации *flame* выявила несоответствие в содержании никотина по отношению к декларации производителя — на 22% выше [9]. Установлена связь между потреблением электронных сигарет подростками и других психоактивных веществ, включая алкоголь, марихуану и амфетамины, что сочетается с рискованным поведением, которое неизменно больше распространено среди двойных потребителей электронных сигарет и обычных сигарет [10–12].

С развитием индустрии электронных сигарет стали появляться безникотиновые вейпы, производители которых так или иначе заявляли об их безвредности. При этом был обнаружен никотин в тех жидкостях, которые помечены как не содержащие никотина [13–15]. Сегодня вейпы не нуждаются в обязательной сертификации, а значит, нет норм, лимитирующих наличие в смесях для курения электронных сигарет вредных веществ.

К настоящему времени в литературе имеются данные небольшого числа различного рода работ, посвящённых изучению влияния безникотиновых вейпов на здоровье человека. Состав смеси для заправки электронных сигарет варьирует в зависимости от производителя. Основные компоненты безникотиновых аэрозолей — это глицерин и пропиленгликоль.

Глицерин — жидкое бесцветное вещество маслянистой структуры со сладковатым привкусом, растворяется при соединении с водой. Процент вещества в аэрозольной смеси — 30–35%. Глицерин считается безопасным компонентом. Он используется для образования более густого пара, оставляет приятное послевкусие в ротовой полости после выдыхания. Однако учитывая, что глицерин от электронных сигарет может достигать достаточно высоких концентраций, а использование вейпов, как правило, частое и длительное, он часто вызывает раздражение дыхательных путей и увеличивает вероятность развития астмы [16, 17].

Пропиленгликоль — основной ингредиент жидкости в вейпах. Несмотря на заявления производителей электронных сигарет о безопасности пропиленгликоля, известно, что основной механизм его действия — это раздражение верхних дыхательных путей для создания имитации курения традиционных никотиновых сигарет. Чем выше содержание пропиленгликоля, тем выше у курильщика иллюзия курения обычной сигареты именно из-за этого раздражающего действия. Данные эпидемиологических исследований, проведённых в США в 2015–2017 гг. ($n = 6089$, средний возраст — 15,8 года), также подтверждают негативное влияние паров вейпов как на развитие астмы впервые, так и на её течение у тех подростков, у которых астма была выявлена ранее [18].

Большинство жидкостей для вейпов содержат различные ароматизаторы, которые также усиливают раздражающий эффект в дыхательных путях, а в никотинсодержащих вейпах способствуют более быстрому всасыванию никотина. Вред ароматизаторов связывают с бензойной кислотой, количество которой варьирует в зависимости от вкуса аэрозоля [19, 20]. Кроме того, десятилетия назад было известно, что ароматизаторы в табачных изделиях способствуют употреблению та-

бака подростками и молодёжью, и поэтому в 2009 г. по инициативе Агентства по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA) в США был издан закон, который запретил использовать ароматизаторы (за исключением ментола) в производстве сигарет. В 2018 г. FDA выступило за запрет в использовании ароматизаторов теперь уже в производстве электронных сигарет, но пока такой закон не принят. Кроме того, ведётся борьба с использованием на упаковке картриджей для электронных сигарет персонажей мультфильмов и других привлекательных для детей и подростков сюжетов. Многие подростки и молодые люди не осознают, что электронные сигареты содержат никотин и другие вредные вещества, и поэтому могут не понимать аддитивного (синергетического) потенциала электронных сигарет. А приятная упаковка и запах способствуют ложному восприятию безопасности использования вейпов [21].

Установлено, что под воздействием высокой температуры сочетание пропиленгликоля и глицерина приводит к образованию абсолютно иных химических соединений: акролеина и формальдегида [22]. Акролеин (оксид пропилена) классифицируется как канцероген Международным агентством по изучению рака [23]. Чтобы изучить влияние данных соединений в дозах, которые люди получают на постоянной основе и длительно, куря вейпы, необходимы масштабные исследования. Данные первых из них неутешительны: с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии после нагревания в смесях для вейпов были обнаружены многочисленные соединения, почти половина которых ранее не идентифицировалась. Это позволяет полагать, что сам по себе процесс нагревания генерирует новые соединения с неизвестными механизмами действия на человека [24].

Помимо этого, в электронных сигаретах нашли пентабромдифениловые эфиры, необходимые для того, чтобы уберечь от горения плавящиеся элементы. В аэрозоле обнаружено и большое количество хрома, отсутствующего в обычных сигаретах, а также цинка, свинца и никеля. Это связано с соприкосновением аэрозоля с нагревательным элементом, содержащим данные тяжёлые металлы, которые также могут попасть в организм курящего. В некоторых работах цитотоксичность аэрозоля изучалась на человеческих лёгочных фибробластах, стволовых клетках человеческого эмбриона и нервных стволовых клетках мышей. Было показано, что стволовые клетки более чувствительны к веществам аэрозоля, чем дифференцированные клетки. На цитотоксичность, которая варьировала от высокой до низкой степени, также влияла конструкция сигарет (распылитель из нержавеющей стали или из никель-хромового сплава) [25]. Вообще, в прицельных исследованиях состава вейпов было обнаружено в общей сложности около 7000 различных компонентов: от атомов до твёрдых частиц, каждый из которых может оказать то или иное действие на организм человека [26]. Если в никотиновых вейпах основной вред отводится никотину, то при курении безникотиновых вейпов последствия не такие явные, но уже очевидные.

Изучается влияние курения вейпов на иммунную систему человека. Обнаружено, что употребление электронных сигарет изначально некурящими людьми крат-

ковременно увеличивает активацию (уровни sCD40L и sP-селектина) и агрегацию тромбоцитов [27]. Воздействие аэрозоля электронной сигареты на нейтрофилы приводило к увеличению экспрессии CD11b и CD66b, являющихся маркерами активации нейтрофилов [28]. Повышенный окислительный стресс, повреждение эндотелия сосудов, нарушение функции эндотелия и все изменения сосудистого тонуса были зарегистрированы на людях, связанных с вейпингом [29–31]. Известно, что активация тромбоцитов и лейкоцитов, а также эндотелиальная дисфункция связаны с атерогенезом и формированием повреждений сердечно-сосудистой системы [32]. В связи с этим вопрос о потенциальной связи ежедневного потребления электронных сигарет и повышенного риска инфаркта миокарда остаётся открытым, а исследования в этой области продолжаются.

Получены экспериментальные данные о влиянии жидкости для электронных сигарет на когнитивные функции. При введении животным внутривентриально 28 мкл на кг массы тела жидкости электронных сигарет без никотина в течение 4 нед было установлено значительное уменьшение жизнеспособности клеток гиппокампа, хотя жизнеспособность клеток коры мозга осталась неизменной. У лабораторных животных снизилась функция распознавания и кратковременной памяти по сравнению с контролем. Авторы работы сделали вывод, что жидкость электронных сигарет без никотина вызывает когнитивные нарушения, обусловленные морфологическими нарушениями в гиппокампе [33]. При изучении буккального эпителия было показано, что вещества, которые содержит пар от электронных сигарет, изменяют морфологические структуры эпителия внутренней стороны щеки. У курильщиков значительно чаще встречались клетки с микроядрами, двухъядерные клетки, что может являться признаками нарушения клеточного дыхания, провоцировать повреждение слизистой оболочки полости рта на клеточном уровне [34]. Давно доказано, что курение табачных сигарет является фактором риска развития пародонтита, при этом *in vitro* показано, что вейпы оказывают аналогичное воздействие на пародонт, независимо от содержания в них никотина [35].

В августе 2019 г. Центр США по контролю и профилактике заболеваний объявил о нескольких случаях острого повреждения лёгких, связанного с употреблением электронных сигарет, которое привело к смертям среди людей молодого возраста [36]. При компьютерной томографии лёгких было выявлено локальное воспаление, вызванное аэрозольными маслами из электронных сигарет. Установлено также влияние тетрагидроканнабинола и витамина Е, которые найдены в этих смесях. Особую роль в повреждении лёгких отводят сочетанию патологического действия аэрозоля вейпа и новой коронавирусной инфекции. Показано, что курильщики вейпов более уязвимы к SARS-CoV-2 (тяжёлому течению инфекции или к неблагоприятным исходам) [37].

Ещё одна проблема использования электронных сигарет — это перезаряжаемые заправочные устройства, которые зачастую продаются в небезопасных для детей контейнерах, что увеличивает риск проглатывания или вдыхания содержимого. Этому способствует привлекательный внешний вид контейнеров и приятный фруктовый или цветочный запах. Важно отметить, что до

настоящего времени изучены лишь краткосрочные эффекты влияния аэрозоля электронных сигарет на здоровье человека, а долгосрочные последствия потребления электронных сигарет ещё не ясны.

Таким образом, даже безникотиновые вейпы, позиционируемые производителями как относительно безопасные, несут в себе огромное количество вредных, зачастую непредсказуемых эффектов на здоровье человека, многие из которых уже известны, а многие только предстоит изучить.

Литература

(п.п. 1–33; 35–37 см. References)

34. Алехина А.В., Зенцова Е.А., Иванова П.С. Особенности буккального эпителия у курильщиков электронных сигарет. В кн.: *Материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием XIV областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области»*. Иваново; 2018: 339–41.

References

1. The New York Times. Barshad A. Kids will keep Falling until we make vaping as cool as smoking. Is the Juul craze almost over? Probably not!! The Juul is too cool; 2018. Available at: <https://www.nytimes.com/2018/04/07/style/the-juul-is-too-cool.html>
2. Hsu G., Sun J.Y., Zhu S.H. Evolution of electronic cigarette brands from 2013-2014 to 2016-2017: analysis of brand websites. *J. Med. Internet. Res.* 2018; 20(3): e80. <https://doi.org/10.2196/jmir.8550>
3. Pokhrel P., Herzog T.A., Muranaka N., Fagan P. Young adult e-cigarette users' reasons for liking and not liking e-cigarettes: a qualitative study. *Psychol. Health.* 2015; 30(12): 1450–69. <https://doi.org/10.1080/08870446.2015.1061129>
4. Harrell P.T., Simmons V.N., Correa J.B. Electronic nicotine delivery systems (“e-cigarettes”): review of safety and smoking cessation efficacy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 151(3): 381–93. <https://doi.org/10.1177/0194599814536847>
5. Eaton D.L., Kwan L.Y., Stratton K., eds. *Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems. Public Health Consequences of E-Cigarettes*. Washington, DC: National Academies Press; 2018. <https://doi.org/10.17226/24952>
6. Goniewicz M.L., Boykan R., Messina C.R., Eliscu A., Tolentino J. High exposure to nicotine among adolescents who use Juul and other vape pod systems (“pods”). *Tob. Control.* 2019; 28(6): 676–7. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054565>
7. Goniewicz M.L., Smith D.M., Edwards K.C., Blount B.C., Caldwell K.L., Feng J., et al. Comparison of nicotine and toxicant exposure in users of electronic cigarettes and combustible cigarettes. *JAMA Netw. Open.* 2018; 1(8): e185937. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5937>
8. Soneji S. Errors in data input in Meta-analysis on association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults. *JAMA Pediatr.* 2018; 172(1): 92–3. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4200>
9. Schober W., Szendrei K., Matzen W., Osiander-Fuchs H., Heitmann D., Schettgen T., et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2014; 217(6): 628–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.11.003>
10. Demissie Z., Jones S.E., Clayton H.B., King B.A. Adolescent risk behaviors and use of electronic vapor products and cigarettes. *Pediatrics.* 2017; 139(2): e20162921. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2921>
11. McCabe S.E., West B.T., Veliz P., Boyd C.J. E-cigarette use, cigarette smoking, dual use, and problem behaviors among U.S. Adolescents: Results from a National Survey. *J. Adolesc. Health.* 2017; 61(2): 155–62. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.02.004>
12. Kristjansson A.L., Mann M.J., Sigfusdottir I.D. Licit and illicit substance use by adolescent e-cigarette users compared with conventional cigarette smokers, dual users, and nonusers. *J. Adolesc. Health.* 2015; 57(5): 562–4. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.07.014>

13. Hutzler C., Paschke M., Kruschinski S., Henkler F., Hahn J., Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch. Toxicol.* 2014; 88(7): 1295–308. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1294-7>
14. Hahn J., Monakhova Y.B., Hengen J., Kohl-Himmelseher M., Schüssler J., Hahn H., et al. Electronic cigarettes: overview of chemical composition and exposure estimation. *Tob. Induc. Dis.* 2014; 12(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s12971-014-0023-6>
15. American Cancer Society. What Do We Know About E-cigarettes? 2021. Available at: <https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/e-cigarettes-vaping/what-do-we-know-about-e-cigarettes.html>
16. Kienhuis A.S., Soeteman-Hernandez L.G., Bos P.M.J., Cremers H.W., Klerx W.N., Talhout R., et al. Potential harmful health effects of inhaling nicotine-free shisha-pen vapor: a chemical risk assessment of the main components propylene glycol and glycerol. *Tob. Induc. Dis.* 2015; 13(1): 15. <https://doi.org/10.1186/s12971-015-0038-7>
17. Schweitzer R.J., Wills T.A., Tam E., Pagano I., Choi K. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev. Med.* 2017; 105: 226–31. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.09.023>
18. Wieslander G., Norback D., Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58(10): 649–55. <https://doi.org/10.1136/oem.58.10.649>
19. Behar R.Z., Davis B., Wang Y., Bahl V., Lin S., Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicol. In Vitro.* 2014; 28(2): 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.10.006>
20. Pinkston R., Zaman H., Hossain E., Penn A.L., Noël A. Cell-specific toxicity of short-term JUUL aerosol exposure to human bronchial epithelial cells and murine macrophages exposed at the air-liquid interface. *Respir. Res.* 2020; 21(1): 269. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01539-1>
21. Amrock S.M., Lee L., Weitzman M. Perceptions of e-Cigarettes and noncigarette tobacco products among US Youth. *Pediatrics.* 2016; 138(5): e20154306. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4306>
22. Comer D.M., Elborn J.S., Ennis M. Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, a cetylaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 32. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-32>
23. Bhatnagar A., Whitsel L.P., Ribisl K.M., Bullen C., Chaloupka F., Piano M.R., et al. Electronic Cigarettes. A policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 130(16): 1418–36. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000107>
24. Herrington J.S., Myers C. Electronic cigarette solutions and resultant aerosol profiles. *J. Chromatogr. A.* 2015; 1418: 192–9. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.09.034>
25. Williams M., Villarreal A., Bozhilov K., Lin S., Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One.* 2013; 8(3): e57987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057987>
26. Patnode C.D., Henderson J.T., Thompson J.H., Senger C.A., Fortmann S.P., Whitlock E.P., et al. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. preventive services task force. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163(8): 608–21. <https://doi.org/10.7326/M15-0171>
27. Nocella C., Biondi-Zoccai G., Sciarretta S., Peruzzi M., Pagano F., Loffredo L., et al. Impact of tobacco versus electronic cigarette smoking on platelet function. *Am. J. Cardiol.* 2018; 122(9): 1477–81. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.029>
28. Higham A., Rattray N.J.W., Dewhurst J.A., Trivedi D.K., Fowler S.J., Goodacre R., et al. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respir. Res.* 2016; 17(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0368-x>
29. Antoniewicz L., Bosson J.A., Kuhl J., Abdel-Halim S.M., Kiessling A., Mobarrez F., et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2016; 255: 179–85. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.064>
30. Carnevale R., Sciarretta S., Violi F., Nocella C., Loffredo L., Perri L., et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest.* 2016; 150(3): 606–12. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.04.012>
31. Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Abdelrasoul M., Terentes-Printzios D., Georgakopoulos C., Pietri P., et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67(23): 2802–3. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.569>
32. Von Hundelshausen P., Schmitt M.M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications. *Front. Physiol.* 2014; 5: 294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00294>
33. Golli N.E., Dallagi Y., Rahali D., Rejeb I., Fazaa S.E. Neurobehavioral assessment following e-cigarette refill liquid exposure in adult rats. *Toxicol. Mech. Methods.* 2016; 26(6): 435–42. <https://doi.org/10.1080/15376516.2016.1193585>
34. Alekhina A.V., Zentsova E.A., Ivanova P.S. Features of buccal epithelium in e-cigarette smokers. In: *Materials of the IV All-Russian Scientific Conference of students and young scientists with international participation of the XIV regional festival «Young scientists – development of the Ivanovo region» [Materialy IV Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem XIV oblastnoy festival' «Molodye uchenye – razvitiyu Ivanovskoy oblasti»]*. Ivanovo; 2018: 339–41. (in Russian)
35. Figueredo C.A., Abdelhay N., Figueredo C.M., Catunda R., Gibson M.P. The impact of vaping on periodontitis: A systematic review. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2021; 7(3): 376–84. <https://doi.org/10.1002/cre2.360>
36. Münzel T., Hahad O., Kuntic M., Keaney J.F., Deanfield J.E., Daiber A., et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur. Heart J.* 2020; 41(41): 4057–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa460>
37. Javelle E. Electronic cigarette and vaping should be discouraged during the new coronavirus SARS-CoV-2 pandemic. *Arch. Toxicol.* 2020; 94(6): 2261–2. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02744-z>

Сведения об авторах:

Фисенко Андрей Петрович, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Макарова Светлана Геннадиевна**, доктор мед. наук, зам. директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; руководитель Центра профилактической педиатрии; проф. каф. многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», sm27@yandex.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.37-003.4-004.1-06:616.24. 664.95

Иванюшкин А.Я.¹, Иванюшкин И.А.², Смирнов И.Е.³, Ляуш Л.Б.⁴**Актуальные проблемы философии здоровья в контексте биоэтики**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, 119034, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 119997, Москва, Россия;³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;⁴ГОУ ВО «Московский государственный областной университет», 141014, Москва, Россия

В обзоре обсуждается содержание понятия здоровья в научном и философском дискурсе. С учётом соотношения предметов клинической, профилактической и социальной медицины кратко описаны исторические этапы изучения проблемы здоровья личности (индивида) и общественного здоровья. Содержание понятия здоровья раскрывается в соответствии с концепцией Б.Г. Юдина в трёх измерениях: как факт, норма и ценность. Дан методологический анализ дефиниции здоровья в Уставе ВОЗ. Обсуждается вопрос юридической корректности ч. 1 ст. 27 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан». Проблемы философии здоровья освещаются в контексте биоэтики, подчёркивается актуальность этического контроля, заботы о здоровье. Обзор определяет ориентиры освещения некоторых проблем философии здоровья в преподавании в системе отечественного медицинского образования.

Ключевые слова: обзор; философия здоровья; дефиниции; медицина; биоэтика**Для цитирования:** Иванюшкин А.Я., Иванюшкин И.А., Смирнов И.Е., Ляуш Л.Б. Актуальные проблемы философии здоровья в контексте биоэтики. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 362–368.
<https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-362-368>**Для корреспонденции:** Иванюшкин Александр Яковлевич, канд. мед. наук, доктор философских наук, проф. ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, a_ivanyushkin@mail.ru**Участие авторов:** Иванюшкин А.Я., Иванюшкин И.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Иванюшкин И.А., Смирнов И.Е., Ляуш Л.Б. — сбор и обработка материала; Смирнов И.Е. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.Поступила 08.09.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022**Aleksandr Ya. Ivanyushkin¹, Ivan A. Ivanyushkin², Ivan E. Smirnov³, Lev B. Lyausch⁴****Actual problems of philosophy of health in the context of bioethics**¹V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, 119034, Moscow, Russian Federation;²N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, 119991, Russian Federation;³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;⁴Moscow State Regional University, Moscow, 141014, Russian Federation

The review discusses the content of the concept of health in scientific and philosophical discourse. Taking into account the correlation of the subjects of clinical, preventive and social medicine, the historical stages of studying the problem of the health of the person (individual) and public health are briefly described. The content of the concept of health is revealed in accordance with the concept of B.G. Yudin in three dimensions: as a fact, norm and value. A methodological analysis of the definition of health in the WHO Constitution is given. The issue of legal correctness of Part 1 of Art. 27 of the Federal Law "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens" is discussed. The problems of the philosophy of health are covered in the context of bioethics, the relevance of ethical control and health care is emphasized. The review defines the guidelines for the coverage of some problems of the philosophy of health in teaching in the system of domestic medical education.

Keywords: review; philosophy of health; definitions; the medicine; bioethics**For citation:** Ivanyushkin A.Ya., Ivanyushkin I.A., Smirnov I.E., Lyaush L.B. Actual problems of philosophy of health in the context of bioethics. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 362–368. (In Russian).
<https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-362-368>**For correspondence:** Alexander Ya. Ivanyushkin, PhD, DSci., Prof., V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 141014, Russian Federation, a_ivanyushkin@mail.ru**Contribution:** Ivanyushkin A.Ya., Ivanyushkin I.A. — concept and design of the study; Ivanyushkin I.A., Smirnov I.E., Lyaush L.B. — collection and processing of the material; Ivanyushkin A.Ya., Ivanyushkin I.A. — writing of the text; Smirnov I.E. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.**Information about the authors:**Ivanyushkin A.Ya., <https://orcid.org/0000-0002-3452-4721>Ivanyushkin I.A., <https://orcid.org/0000-0001-8558-345X>Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>Lyaush L.B., <https://orcid.org/0000-0002-4623-2654>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: September 08, 2022

Accepted: September 20, 2022

Published: October 31, 2022

Внедрение достижений медицинской психологии в практику здравоохранения привело к широкому распространению технологий изменения поведения групп населения с целью укрепления здоровья [1]. Биоэтика является новой дисциплиной в системе медицинского образования. Вслед за освоением основ врачебной деонтологии как знания студент-медик должен подняться на следующий уровень — овладения навыками этического поведения «хорошего врача». Не случайно термин «биоэтика» обозначает междисциплинарные исследования естественнонаучных, специальных медицинских, моральных и правовых проблем биомедицины, прежде всего, связанных с необходимостью защиты достоинства и прав пациентов [2]. Под наукой «биоэтика» при этом понимается не биологическая этика как прикладная этика в области биомедицины, а область взаимодействия естественного, социально-гуманитарного знания и ряда духовных, интеллектуально-нравственных ценностей, охватывающих широкий круг философско-антропологических проблем, вызванных к жизни бурным развитием научных, биологических, медицинских, а также социально-гуманитарных дисциплин. Биоэтика — это не только принципиально новое направление в научном исследовании мира, но и иная сфера социально-философского осмысления жизни [3].

Понятие здоровья в медицине

Представления о здоровье и болезни менялись в течение столетий в соответствии с социокультурным контекстом объяснения человеком своей собственной природы. Гиппократ (V в. до н.э.) видел задачи медицины не только в избавлении от болезней или ослаблении силы болезней, но и в *предупреждении* болезней. Гален (II в.) считал задачу преодоления болезней вторичной по отношению к *сохранению здоровой жизни*. Средневековая европейская культура была теоцентричной, что в основном и определяло отношение человека-христианина к здоровью: монах здоров уже потому, что своими делами угоден Богу, а мирянин здоров, пока Бог даёт ему здоровье [4].

Описывая бурное развитие современной медицины как комплекса естественных и социогуманитарных наук, а также социальных институтов и практик здравоохранения, возьмём за своеобразную точку отсчёта позицию С.П. Боткина. Его медицинское мышление *пациентоцентрично и патоцентрично*. Он является ярким представителем прогресса медицинского знания, который выражался в основном в изучении различных форм патологии. При этом рациональный смысл понятия «здоровье индивида» как бы выпадал из научно-медицинского дискурса. В то же время по мере развития социальной медицины в общественном сознании всё более содержательный смысл приобретало понятие «общественное здоровье». П.И. Калью рассмотрел 79 определений здоровья, сформулированных в разных странах мира, в различное время представителями различных научных дисциплин [5]. М. Фуко подчёркивал, что в те-

чение последних двух столетий развития цивилизации происходит процесс *медикизации* общества: «человеческое существование, поведение и тело интегрируются во всё более густую сеть медицинского сервиса, и сеть захватывает всё большее количество вещей» [6].

Прорывным событием научного прогресса в медицине стало бурное развитие бактериологии: в течение второй половины XIX в. было открыто около 30 возбудителей инфекционных болезней. Началась эра антисептики и асептики, эра санитарно-гигиенической стандартизации и контроля общественной и индивидуальной жизни человека. На этом этапе медикизации общества основным субъектом утверждения социальной ценности здоровья являлось государство, в особенности с учётом имманентно присущей ему законодательной функции. Как известно, в трудах теоретиков советского здравоохранения постулировались в качестве первого принципа «*государственный характер*», а вслед за этим — исключительная важность принципа «*профилактической направленности*» [7].

Во второй половине XX в. в стратегиях общественного здравоохранения как приоритетная цель была выдвинута борьба с «болезнями цивилизации» [8]. В междисциплинарных исследованиях показано, что половина случаев смерти в этих странах обусловлена нездоровым образом жизни. В итоге, в клинической деятельности врачей идея профилактики как бы обрела «второе дыхание». Современную ситуацию в медицине называют «второй эпидемиологической революцией» [9, 10]. Тем более, что одновременно в обществе всё больше распространяется движение за здоровый образ жизни, получает развитие своеобразная «индустрия здоровья» [11–13]. Поскольку понятие здоровье отражает одну из фундаментальнейших характеристик человеческого существования, оно, естественно, так или иначе осмысливается в любой культуре и переосмысливается всякий раз, когда культура переживает глубокие и радикальные трансформации [14].

Здоровье является небиологическим «измерением» жизни. Если медицина не богата позитивным материалом, чтобы судить о том, что есть здоровье, то в ней имеется достаточно стройная концепция, убедительно доказывающая, что не есть здоровье. Такого рода отрицательный результат в науке столь же ценен, как и положительный. В данном случае речь идёт об отрицательном результате, который доктринально последовательно и до неопровержимости основательно обоснован крупнейшим советским патологом И. В. Давыдовским [15, 16]. Будучи сторонником теоретизации медицины на биологическом основании, он с тем большим блеском доказывал, что как раз на этом основании состояния здоровья и болезни тождественны, что именно «биологический аспект объединяет физиологию и патологию в пределах одного и того же качества». На основе или в контексте биологических закономерностей состояния здоровья и болезни объективно неразличимы [17]. Никто должным образом не оценил доказательнейшую и не

опровергнутую по сей день аргументацию, согласно которой закономерности биологического приспособления не допускают или объективно исключают дифференциацию жизнедеятельности на состояния здоровья и болезни, ибо по биологическим критериям всякое состояние длящейся жизнедеятельности есть состояние приспособления к среде [16]. Никто не задумывается над тем, что если клиницисты ежедневно и ежечасно достовернейшим образом различают состояния здоровья и болезни, то надо полагать, что это оказывается возможным лишь на небиологическом основании. При этом остаётся неизвестным, на каком именно. Но ведь ничто не мешает исследовать и прояснить искомое основание. Однако всем мешает сложившаяся в атмосфере научно-технической революции и будто бы адекватная ей мода на вне-философскую «методологию науки», которая насаждала абсолютную глухоту к доводам понятийно мыслящего разума [13, 16].

Молчаливо игнорируя концептуальные доводы И.В. Давыдовского и считая их то ли опровергнутыми, то ли вовсе не существующими, массовый представитель общей патологии продолжает уповать на биологию как на фундамент теоретизирующей медицины. Методологи от медицины без понятия перечисляя этим аргументам, подводят под здоровье биологический фундамент, характеризуя здоровье как «то общее, что присуще нормальной жизнедеятельности животных и человека» [18]. В этом есть момент чисто словесной новизны. Последняя состоит в том, что то общее, которое присуще некой нормальности животных и человека, реально существует, но лишь в синонимичности терминов [16]. В медицине норма есть мера здоровья. В биологии же норма реакции вида есть по своему существу *интервал выживания особи*. В живой природе биологически нормальным или закономерно «приспособленным» является всё то, что живёт, что продолжает жить» [19]. И, наоборот, там продолжает жить, т.е. выживает, «всё то», что соответствует норме реакции вида или адаптивной норме. Постоянство воспроизведения адаптивной нормы в системе биоценоза обеспечивается, согласно И.И. Шмальгаузену, непрерывностью действия стабилизирующей формы естественного отбора. При этом «нормальное» выживание одних особей с необходимостью предполагает «нормальную» гибель других. Стало быть, адаптивная норма представляет собой не только интервал, но и оселок выживания особи [19]. А выживание даже наиболее приспособленных безразлично к определениям здоровья и болезни. Иначе говоря, биологические закономерности не предоставляют объективных оснований для самодифференциации всегда особенной в своей видоопределённости жизнедеятельности животных на состояния здоровья и болезни.

В связи с этим нормальная в самом строгом смысле этого слова жизнедеятельность человека не имеет ничего общего с адаптивно-нормальной жизнедеятельностью животных, ибо по биологическим критериям она является не- и даже антиадаптивной. Она антиадаптивна в том смысле, что только тогда и нормальна, когда не вынуждается приспособляться к среде (расплачиваясь за то «поломом» своих физиологических механизмов), а в состоянии противодействовать ей и способна к беспрепятственному или свободному обмену деятельностью между людьми. Опять-таки получается, что проблема

здоровья самым теснейшим образом связана с проблемой человека и только человека [16].

Таким образом, здоровье органически сливается с тремя основополагающими универсалиями человеческого рода: истиной, добром и красотой. И первым это подметил Э.В. Ильенков, который уже почти полвека назад выделял «универсальные человеческие достоинства — интеллект, нравственность, физическое здоровье» и включал тем самым здоровье индивида (наряду с мышлением и нравственностью) в триаду «тех всеобщих («универсальных») способностей, которые делают его человеком (а не химиком или токарем)» [20]. Триаду общепринятых «универсалий» рода человеческого Э.В. Ильенков несколько, на первый взгляд, опрошает до прозы жизни, вводя в неё вместо привычно-звучной красоты здоровье, да к тому же физическое. Однако под формой красоты схватывается либо универсальная природа единичной вещи, либо она, эта единичная вещь, непосредственно выявляет универсальный закон рода, к которому принадлежит. В таком случае здоровье как бы резюмирует в себе истину, добро и красоту или оказывается единственно возможным физическим воплощением идеи рода человеческого, — соборности разума (дух), доброй воли (душа) и красоты (неспровоцированная притягательность), — в гармонии одухотворённой телесности индивида [20, 21].

Пытаясь приоткрыть тайну универсальности человеческого рода, необходимо, прежде всего, подчеркнуть, что биологи-эволюционисты рассматривают человека как биологически невероятное существо (Дж. Б.С. Холдейн). Его невероятность начинается с того, что в процессе антропосоциогенеза становление человека шло по линии специализации на деспециализированность его организации (Э. Майр). Следовательно, тайна эта — в целеполагающей или специально-человеческой деятельности. В результате по своей морфофизиологии человек не приспособлен к существованию в какой-либо экологической нише, но существует и способен существовать повсюду (вплоть до космического пространства), ибо вынужден и призван в целеполагающей деятельности создавать необходимые (в идеале — нормативно физиологические) условия своего существования [16, 20].

Здоровье как факт, норма и ценность

В настоящее время мы имеем дело с «совершенно новым и беспрецедентным опытом восприятия людьми здоровья и отношения к нему» [22–24]. В этом опыте (личном для каждого в ближайшем приближении), как в фокусе, представлено огромное множество современных социокультурных факторов: и ожидание экологической катастрофы; и острые проблемы пандемии COVID-19 практически во всех странах, и постоянная забота о чистоте воды, здоровом питании; а также о доступности и справедливом распределении качественной медицинской помощи и др. [25–27]. Никогда ранее в истории здравоохранение не требовало для своего функционирования такого огромного количества общественных ресурсов [28, 29]. Почему же при этом тема здоровья как такового оказалась для научного дискурса почти как бы *terra incognita*?

У Б.Г. Юдина понятие здоровья *синкретично*, в нём «заключено великое множество самых разных смыс-

лов..., которые... не могут быть охвачены никакой из существующих областей знания» [22, 30]. Раскрывая синкретизм понятия здоровья, он в рационально-философском плане рассматривает «три пласта» смыслов этого понятия:

1. *Здоровье как факт.* В данном смысле предполагается просто констатация, описание этого модуса бытия человека повседневным языком. Например, пожилой человек 77 лет на вопрос, как его здоровье, отвечает: «Старости не чувствую».

2. *Здоровье как норма.* В научно-медицинском дискурсе здоровье обычно понимается как синоним нормы. В той мере, в какой медицина использует методы физики, химии, генетики, математики, понятие медицинской нормы означает *количественную меру здоровья*. Исходя из тождественности, в определённом смысле, понятий здоровья и нормы можно признать корректным такое положение: центральной проблемой клинической медицины является проблема демаркации понятий физиологического (закономерностей, присущих здоровому организму) и патологического (закономерностей отклонений от физиологической нормы) [31].

3. *Здоровье как ценность.* Б.Г. Юдин писал: «Под здоровьем мы понимаем нечто не просто нормальное, но такое, к чему должно стремиться, чего мы хотим... Здоровье может быть столь значимой ценностью, чтобы диктовать цели, намерения и действия как отдельных людей, так и социальных институтов, вплоть до общества в целом» [22]. Далее автор подчёркивает, что изменения, которые происходят в сознании современного человека на ценностном уровне, «не только в известном смысле суммируют изменения на дескриптивном (*описательном* — *А.И. и соавт.*) и нормативном уровнях, но и, сверх того, *определяют тенденции этих изменений (курсив наш — А.И. и соавт.)*» [22]. В этой связи позволительно поставить в один ряд два тренда современной цивилизации в целом: развитие «зеленой энергетики» (цель которой — «оздоровление» биосферы в ситуации современного экологического кризиса) и развитие «*индустрии здоровья*» (цель которой в сбережении, укреплении здоровья) [32, 33].

Философско-методологический анализ определения здоровья ВОЗ

В Уставе ВОЗ даётся такое определение здоровья: «Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов»¹. Поначалу такое определение здоровья ВОЗ многими авторами оценивалось как утопическое. Эта критическая позиция в определённом смысле справедлива, но при этом она приводит к методологическому анализу понятий «болезнь» и «здоровье». В научном дискурсе понятие болезни относится *преимущественно* к состоянию индивида (личности), сопряжённым с этим понятием является понятие диагноза, которое в идеале выражается языком точных естественных наук. А вот научное понимание феномена здоровья *преимущественно* относится, как говорилось ранее, к понятию общественного здоровья (как нормали-

зации, благополучия общественной жизни). Дефиниция понятия здоровья ВОЗ 1948 г. фокусирует наше внимание именно в этой перспективе. Начиная с 1970-х гг. проводятся междисциплинарные исследования (с применением не только биомедицинских, но и социологических, психологических, экономических, этнографических методов), благодаря которым научное содержание этого определения было конкретизировано. В 1977 г. ВОЗ расширила определение здоровья, дополнив его понятием «*социальной и экономической продуктивности индивида, и поставила задачу достижения к 2000 г. состояния здоровья населения всего мира, при котором народы смогут вести продуктивную в социальном и экономическом смысле жизнь*». Обобщая новые тенденции в исследованиях проблемы здоровья человека, Б.Г. Юдин использует методологию системного подхода: «Физическое здоровье определялось через понятие функционального статуса и способности индивида к различного рода активности. Измерения психического здоровья фокусировались на аффективных состояниях, позитивном мироощущении и уровне самоконтроля. Социальное здоровье измерялось степенью вовлечённости человека в общественную жизнь и качеством его межличностных взаимодействий». Далее автор делает оговорку: «Социальные факторы в значительной степени влияют на здоровье, но являются внешними по отношению к нему и не могут использоваться при определении индивидуального статуса здоровья» [30].

О юридической корректности нормы в статье 27 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан»

Исходной проблемой современной философии науки является проблема демаркации научного знания от других видов знания, в частности от «*обыденного знания*». Норма Федерального закона № 323-ФЗ «Ч. 1 ст. 27. Граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья», предполагающая обязательное требование к гражданам совершать действия, приносящие пользу здоровью, и воздерживаться от действий, приносящих здоровью вред, представляется само собой разумеющейся в плоскости обыденного знания. Другое дело, каким будет ответ на поставленный вопрос в плоскости юридической науки, которая, в частности, свидетельствует о том, что понятия права и закона подчас не совпадают. Известный отечественный специалист в области философии права В.С. Нерсисянц пишет: «несоответствие закона праву может быть следствием правоотрицающего характера строя,..*низкой правовой и законотворческой культуры* и т.д.» [34]. В советский период отечественной истории медицины специальные законодательные акты, призванные регулировать медицинские практики, впервые появились спустя более чем полвека после революции (Закон РСФСР о здравоохранении 1971 г. и др.). Такая незрелость отечественного медицинского права была «следствием правоотрицающего характера строя». Напомним, что согласно марксистской социальной философии в исторической перспективе государство и право должны были «отмереть».

Методологический анализ содержания ч. 1 ст. 27 Федерального закона № 323-ФЗ определяет, во-первых, то, что в статье даётся анализ самого понятия «юридическая обязанность», в содержании которого теоретики пра-

¹Всемирная организация здравоохранения: Основные документы. Женева, 1993; 208.

ва выделяют такие элементы: «1) требовать совершать определённые положительные действия, предписанные законом (активная обязанность), и/или воздерживаться от поведения, запрещённого законом (пассивная обязанность); 2) необходимость понести ответственность за неисполнение указанных требований». Во-вторых, подчёркивается фактическая (медицинская) неопределённость вопроса, «какие именно поведенческие акты следует считать для здоровья полезными, а какие вредными». Например, в отношении бега трусцой одинаково авторитетные в современной медицине учёные дают противоположные оценки — как «бегом от инфаркта», так и «бегом к инфаркту». В-третьих, в статье обращается внимание на зачастую непреодолимые трудности при доказательстве причинной зависимости, например, заболевания инфарктом миокарда у данного индивида от несоблюдения им рекомендаций здорового образа жизни. В-четвёртых, авторы статьи подчеркивают бросающиеся в глаза противоречия юридического характера: «...с риском для здоровья сопряжены отдельные виды законопослушного и общественно полезного поведения... работа, [связанная] с вредными или опасными условиями труда... правомёрность занятия некоторыми видами спорта, особенно экстремальными» [35].

Вывод таков: как общая обязанность граждан «заботиться о сохранении своего здоровья» практически неисполнима, и потому должна быть исключена из федерального закона № 323-ФЗ. В моральном смысле обязанность личности заботиться о своем здоровье, а также здоровье своих близких бесспорна. С.Н. Шишков и С.В. Полубинская пишут: «Здесь можно вести речь о декларативной норме права — предписании, «в котором сформулированы правовые принципы, а также задачи данной совокупности юридических норм», направленной на пропаганду здорового образа жизни и более уместном, к примеру, в преамбуле, а не в статьях нормативного правового акта» [35].

Обучение биоэтике и медицинскому праву

Потеря традиционными институтами культурного авторитета привела к тому, что революционные провалы в биомедицине породили ещё более сложные для культуры вопросы. Кто имеет право на спасение жизни с помощью аппарата искусственной почки, если таких аппаратов слишком мало? Обязаны ли мы использовать все находящиеся в нашем распоряжении медицинские средства для спасения жизни детей с тяжёлыми патологиями? Как мы должны регулировать использование людей в медицинских экспериментах? И, возможно, самый спорный вопрос того времени: следует ли во имя личной свободы предоставить женщинам правовую защиту в случае совершения убийства нерождённых детей по каким бы то ни было причинам? Эти вопросы ставились повсеместно. Одновременно происходили такие события, как ставший широко известным пересмотр определения смерти Гарвардским специальным комитетом, скандалы, связанные с разоблачением экспериментов в ходе исследования сифилиса Таскиги. Благодаря судебному решению в отношении дела «Роу против Уэйда» о законности аборт, право на аборт стало универсальным, не подлежащим никакой коррекции посредством правовых методов [36]. Эти фундамен-

тальные моральные вопросы и целый ряд потрясающих событий в биомедицине наряду с неспособностью культуры убедительно и авторитетно ответить на них задавали стимул развитию прикладной этики в целом и биоэтики в частности [37]. В результате этой перемены появился тот тип общественного дискурса, в котором акцент делался на универсальных правах, на индивидуальном самоопределении, процедурной справедливости и на последовательном отказе от понятия общего блага или трансцендентного индивидуального блага» [34, 35].

В отношении обучения биоэтике и медицинскому праву в основном дебатировался вопрос о соответствии национальных и интернациональных моделей. Решение найдено не было, но все согласились с тем, что здесь нужен единый подход. Биоэтике «повезло» больше — в этой области выше уровень согласованности национальных и международных стандартов обучения. В области медицинского права пока такой согласованности нет. Но прежде чем вести речь о согласовании национальных программ изучения биоэтики и медицинского права, полезно было бы рассмотреть вопрос о том, как соотносятся сами учебные курсы биоэтики и права. В России проблема соотношения биоэтики и права в высшем медицинском образовании решается сугубо эмпирически, поскольку в основу государственных стандартов высшего профессионального образования закладываются количественные показатели (кредиты, компетенции и др.), а не методология научного познания, которая позволила бы структурировать логику образовательного процесса по содержательным критериям. Отсюда — дефрагментация учебных программ, которую можно увидеть, сравнив, например, учебные программы по биоэтике для следующих специальностей: лечебное дело, медицинская биохимия, стоматология, медико-профилактическое дело. Они имеют серьёзные различия и по структуре, и по содержанию, и по периоду преподавания [36]. Это свидетельствует о том, что единый подход к биоэтике отсутствует. И здесь следует отметить, что биоэтика — это не только и не столько учебная дисциплина. Она базируется на определённых теоретических результатах специальных исследований нравственного отношения к живому, сами эти результаты несут не столько гносеологический, сколько деонтологический смысл [35]. Они нормируют поведение, но лишь в самом общем плане. Индивидуальные же поступки конкретных людей определяются выработанными на основе указанных знаний и норм персонализированными установками. Причём данные поступки также относятся к сфере биоэтики, поскольку изменяют жизненное пространство других индивидов.

Следовательно, существуют три уровня в том интегративном единстве знаний, норм (оценок) и поведения, которое называют биоэтикой [3, 36].

Первый уровень — теоретический, на котором осуществляется анализ научных достижений и возможных рисков, решаются принципиальные вопросы соотношения истин и ценностей, свободы и ответственности, добра и зла. Субъект теоретизирования в данном случае не определён: это могут быть как индивиды, так и научные сообщества, как специалисты-медики, так и представители других наук, прежде всего философии, социологии, психологии, юриспруденции и этики. Обучение в данном случае может и должно вестись в тесной

связи с изучением философии. Только так формируются представления о должном, единстве природной и социальной жизни, ценностях, свободе, достоинстве. Интеллектуальное поле фундаментальных дисциплин, изучаемых на 1–3-х курсах медицинских вузов, предоставляет возможность адекватной интерпретации философских абстракций в контексте биоэтики. Следовательно, именно в этот период нужно начинать её изучение.

Второй уровень связан с установлением определённых норм и правил поведения, контролем за их выполнением и оценкой результатов выполнения/невыполнения норм. На этом уровне субъект оценки и контроля должен иметь определённый статус, поскольку речь идёт о социальных последствиях принимаемых решений. Именно здесь биоэтика может и должна изучаться как часть естественного права [37]. Основной идеей этого этапа обучения может стать положение о том, что все законы когда-то были нормами морали, но далеко не все моральные нормы интегрируют в закон. Логично предположить, что период преподавания данного блока проблем биоэтики должен соответствовать периоду преподавания правоведения в медицинских вузах. В России это всегда были старшие курсы, на которых студенты уже обладают клиническими знаниями и могут соотносить этико-правовые нормы и медицинскую практику. Цель этого этапа изучения биоэтики — формирование представлений о предельных границах профессиональной деятельности и установок на её оптимизацию. Сейчас, когда преподавание правоведения перенесено на 1-й курс, эта цель становится недостижимой.

Третий структурный уровень биоэтики связан с индивидуальным поведением, сформированным на основе какого-то объёма знаний и норм, регулирующих их применение. Этот уровень мы называем прикладным, поскольку любая попытка его описания будет выглядеть как интерпретация конкретного случая. Однако для успешного овладения такой методикой нужно уже не просто учиться, необходимо заниматься практической деятельностью, поскольку именно прикладная биоэтика коррелирует с принятием решений в практической медицине. Следовательно, она должна присутствовать во всех курсах на стадии последилового образования врачей. Здесь конкретизируется связь биоэтики и позитивного права, поэтому оптимальным было бы создание одного учебного цикла в системе повышения квалификации врачей «Этико-правовая регламентация медицинской деятельности» [36].

Важным является то, что на этом этапе все нормы медицинской морали рассматриваются уже как действующие внутри юридического поля. Полезное взаимодействие часто трансформируется в зависимость и соподчинённость, что негативно сказывается как раз на аксиологической составляющей биоэтики [37]. Таким образом, можно представить схему взаимосвязи образовательных блоков философии, биоэтики и права в системе высшего медицинского образования как основанную на их внутренней методологической комплементарности. Этика как теория морали коррелирует с теорией права, но теоретическая биоэтика имеет самостоятельное отношение к теории права. Прикладная биоэтика социально структурируется в рамках принятого законодательства. Когда же происходит выход за пределы закона, вопрос реша-

ется в терминах теории права, и затем его решение реализуется в изменении законодательства [35, 37]. Так, например, в нашей стране проводится большое число клинических испытаний с участием человека. Существуют международные документы, регламентирующие эти испытания, но национальных законов нет, кроме кратких рамочных положений. Регламентация клинических испытаний происходит на основе этических документов.

Биоэтика больше нуждается в правовом оформлении своих принципов и по содержанию и механизму нормативной регуляции ближе к позитивному праву, чем другие области этики [35, 36]. Официально взаимоотношения биоэтики и права оформлены в российском законодательстве. При этом действуют один общий документ — Федеральный закон № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и несколько отдельных законов по самым проблематичным отраслям охраны здоровья [37, 38]. На современном этапе развития цивилизации и культуры развитие биоэтики и медицинского права — это сопряжённые исторические процессы. Достаточно напомнить о важности строгого юридического регулирования (которое в каждой стране не может не ориентироваться на соответствующие базовые международные стандарты) практик трансплантации органов, суррогатного материнства или оказания психиатрической помощи [39]. В последние 50 лет философская составляющая этих базовых стандартов кристаллизуется в русле биоэтики как науки и социальной практики [40].

Литература

(п.п. 1; 3; 8–13; 23–29; 32; 33; 40 см. References)

1. Хольцман У.Г., Эванс Р.И., Кеннеди С. Психология и здоровье: вклад психологии в улучшение здоровья и здравоохранения. *Бюллетень ВОЗ*. 1987; 65(6): 913–35.
2. Пржиленский В.И. Гуманизм, гуманитарные ценности и поиски оснований современной биоэтики. *Философские науки*. 2018; (11): 7–27. <https://doi.org/10.30727/0235-1188-2018-11-7-27>
3. Дубровский Д.И. Здоровье и болезнь – проблемы самопознания и самоорганизации. В кн.: *Философия здоровья*. М.; 2001: 86–109.
4. Калью П.И. Сущностная характеристика понятия «здоровье» и некоторые вопросы перестройки здравоохранения. М.; 1988.
5. Фуко М. Рождение социальной медицины. В кн.: *Мишель Фуко. Интеллектуалы и власть: Избранные политические статьи, выступления и интервью*. Пер. с франц. М.: Праксис; 2006: 79–107.
6. Демиденко Э.С. Философское осмысление здоровья человека в техногенном мире. В кн.: *Философия здоровья*. М.; 2001: 175–95.
7. Розин В.М. Здоровье как философская и социально-психологическая проблема. В кн.: *Философия здоровья*. М.; 2001: 34–60.
14. Давыдовский И.В. *Общая патология человека*. М.: Медицина; 1969.
15. Жирнов В.Д. Здоровье — атрибут антропности. В кн.: *Философия здоровья*. М.; 2001: 129–45.
16. Давыдовский И.В. *Проблема причинности в медицине (этиология)*. М.: Медгиз; 1962.
17. Царегородцев Г.И. *Методологические проблемы медицины. Философские проблемы естествознания*. М.; 1985: 378–94.
18. Карпинская Р.С. *О методологической функции понятия отбора. Философские проблемы эволюционной теории*. Том 2. М.; 1971: 123–43.
19. Ильенков Э.В. *Об идолах и идеалах*. М.: Политиздат; 1968.
20. Ильенков Э.В. Свобода воли. *Вопросы философии*. 1990; (2): 69–75.
21. Юдин Б.Г., Степанова Г.Б. *Здоровье человека: факт, норма и ценность*. М.; 2009.

22. Юдин Б.Г. Здоровье человека как проблема гуманитарного знания. В кн.: *Философия здоровья*. М.; 2001: 61–85.
 30. Саркисов Д.С. Медицинские дисциплины в становлении и развитии общей патологии. *Клиническая медицина*. 1979; (7): 3–10.
 31. Нерсесянц В.С. *Право. Новая философская энциклопедия*. Том 3. М.: Мысль; 2001: 305–11.
 34. Шишков С.Н., Полубинская С.В. Забота о сохранении здоровья как юридическая обязанность. *Государство и право*. 2020; (10): 81–9.
 35. Соломон Д. Заполнение пустоты: академическая этика и секулярная медицина. *Этическая мысль*. 2013; (13): 30–46.
 36. Коновалова Л.В. *Прикладная этика*. М.; 1998.
 37. Седова Н.Н. Биоэтика как прикладная философия. *Биоэтика*. 2010; (1): 7–10.
 38. Седова Н.Н., Приз Е.В. Об этической экспертизе законопроектов в сфере здравоохранения. *Биоэтика*. 2011; (2): 9–20.
 19. Karpinskaya R.S. *On the Methodological Function of the Concept of Selection. Philosophical Problems of Evolutionary Theory [O metodologicheskoy funktsii ponyatiya otbora. Filosofskie problemy evolyutsionnoy teorii]*. Moscow; 197: 123–43. (in Russian)
 20. Il'enkov E.V. *About Idols and Ideals [Ob idolakh i idealakh]*. Moscow: Politizdat; 1968. (in Russian)
 21. Il'enkov E.V. Freedom of will. *Voprosy filosofii*. 1990; (2): 69–75. (in Russian)
 22. Yudin B.G., Stepanova G.B. *Human Health: Fact, Norm and Value [Zdorov'e cheloveka: fakt, norma i tsennost']*. Moscow; 2009. (in Russian)
 23. Kickbusch I., Liu A. Global health diplomacy-reconstructing power and governance. *Lancet*. 2022; 399(10341): 2156–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00583-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00583-9)
 24. Hassan I., Mukaigawara M., King L., Fernandes G., Sridhar D. Hindsight is 2020? Lessons in global health governance one year into the pandemic. *Nat. Med.* 2021; 27(3): 396–400. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01272-2>
 25. Kahambing J.G. Global health governance and disaster recovery for rebel returnees during COVID-19. *J. Public Health (Oxf.)*. 2021; 44(3): e436–7. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdab277>
 26. Denticio N. The breathing catastrophe: COVID-19 and Global Health Governance. *Development (Rome)*. 2021; 64(1-2): 4–12. <https://doi.org/10.1057/s41301-021-00296-y>
 27. Kheir-Mataria W.A.E., El-Fawal H., Bhuiyan S., Chun S. Global Health Governance and health equity in the context of COVID-19: A scoping review. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(3): 540. <https://doi.org/10.3390/healthcare10030540>
 28. Cunningham S., Taylor B.J., Murphy A. Standards in regulating quality of adult community health and social care: systematic narrative review. *J. Evid. Based Soc. Work (2019)*. 2020; 17(4): 457–68. <https://doi.org/10.1080/26408066.2020.1770647>
 29. Carey K., Luo Q., Dor A. Quality and cost in community health centers. *Med. Care*. 2021; 59(9): 824–8. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001571>
 30. Yudin B.G. Human health as a problem of humanitarian knowledge. In: *Philosophy of Health [Filosofiya zdorov'ya]*. Moscow; 2001: 61–85. (in Russian)
 31. Sarkisov D.S. Medical disciplines in the formation and development of general pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 1979; (7): 3–10. (in Russian)
 32. Ryu H., Yoon H.J., Kim S.W. Hybrid energy harvesters: Toward sustainable energy harvesting. *Adv. Mater.* 2019; 31(34): e1802898. <https://doi.org/10.1002/adma.201802898>
 33. Dou Z., Li L.S., Lu L. A public health-oriented new energy industry competitiveness evaluation. *J. Environ. Public Health*. 2022; 2022: 4573629. <https://doi.org/10.1155/2022/4573629>
 34. Nersesyants V.S. *Right. The New Philosophical Encyclopedia. Volume 3 [Pravo. Novaya filosofskaya entsiklopediya. Tom 3]*. Moscow: Mysl'; 2001: 305–11. (in Russian)
 35. Shishkov S.N., Polubinskaya S.V. Health care as a legal obligation. *Gosudarstvo i pravo*. 2020; (10): 81–9. (in Russian)
 36. Solomon D. Filling the Void: Academic ethics and secular medicine. *Eticheskaya mysl'*. 2013; (13): 30–46. (in Russian)
 37. Konovalova L.V. *Applied Ethics [Prikladnaya etika]*. Moscow; 1998. (in Russian)
 38. Sedova N.N. Bioethics as an applied philosophy. *Bioethika*. 2010; (1): 7–10. (in Russian)
 39. Sedova N.N., Priz E.V. On the ethical examination of draft laws in the field of healthcare. *Bioetika*. 2011; (2): 9–20. (in Russian)
 40. Manchola Castillo C.H., Solbakk J.H. Bioethics and imagination: towards a narrative bioethics committed to social action and justice. *Med. Humanit.* 2017; 43(3): 166–71. <https://doi.org/10.1136/medhum-2016-011079>
- Сведения об авторах:**
Иванюшкин Иван Александрович, канд. философских наук, ст. преподаватель каф. биоэтики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ассоциированный науч. сотр. сектора гуманитарных экспертиз и биоэтики Института философии РАН, ivan_ivanushkin@mail.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., начальник методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Ляуш Лев Брунович**, ст. преподаватель каф. биоэтики РНИМУ им. Н.И. Пирогова; аспирант каф. философии МГОУ (Московский государственный областной университет).

Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 617-089.844

Лохматов М.М.^{1,2}, Солоднина Е.Н.^{3,4}, Дьяконова Е.Ю.¹, Королев Г.А.¹, Будкина Т.Н.¹, Олдаковский В.И.¹,
Тупыленко А.В.¹, Ефременков А.М.³, Куликов К.А.¹

Эндоскопическая энуклеация хористомы желудка у ребёнка

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, 121359, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

Введение. Доброкачественные опухоли желудка у детей часто представлены округлыми подслизистыми образованиями, покрытыми интактной слизистой оболочкой.

Цель: представить опыт эндоскопической подслизистой диссекции и энуклеации хористомы у ребёнка.

Клинический случай. Девочка 14 лет поступила на стационарное лечение с жалобами на длительный абдоминальный синдром (2 года) и объёмное образование антрального отдела желудка. По данным компьютерной томографии выявлено объёмное мягкотканное образование размерами $8 \times 7 \times 12$ мм в антральном отделе желудка, не накапливающее контрастное вещество. При выполнении ЭГДС и эндосонографии визуализировано подслизистое образование препилорического отдела желудка размером 7×10 мм. Макроскопическая картина опухоли соответствовала лейомиоме желудка. Был сформулирован диагноз: объёмное образование желудка: лейомиома, хористома? Выполнены эндоскопическая подслизистая диссекция и энуклеация образования. По данным морфологического исследования установлено наличие эктопированной ткани поджелудочной железы. Диагноз — хористома желудка.

Заключение. Хористома не всегда имеет «классический» вид с втяжением в центре, а клиническая картина имеет большое значение в верификации образования. Эндоскопическое подслизистое удаление хористомы желудка — малоинвазивный и эффективный метод хирургического лечения, который может применяться у детей.

Ключевые слова: хористома; дети; эндосонография; туннельная энуклеация

Для цитирования: Лохматов М.М., Солоднина Е.Н., Дьяконова Е.Ю., Королев Г.А., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Тупыленко А.В., Ефременков А.М., Куликов К.А. Эндоскопическая энуклеация хористомы желудка у ребёнка. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 369–372. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-369-372>

Для корреспонденции: Королев Григорий Алексеевич, науч. сотр. отд-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, korolevg.a@yandex.ru

Участие авторов: Лохматов М.М., Солоднина Е.Н., Дьяконова Е.Ю. — концепция и дизайн исследования; Королев Г.А., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Тупыленко А.В., Ефременков А.М. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.08.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Maksim M. Lokhmatov^{1,2}, Elena N. Solodina^{3,4}, Elena Yu. Dyakonova¹, Grigoriy A. Korolev¹, Tatyana N. Budkina¹,
Vladislav I. Oldakovskiy¹, Artem V. Tupylenko¹, Artem M. Efremenko³, Kirill A. Kulikov¹

Endoscopic enucleation of gastric choristoma in a child

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

³Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation;

⁴"Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 125993, Russian Federation

Introduction. In pediatric practice, one may encounter various volumetric formations of the stomach, both benign and malignant. The verification and localization of the neoplasma is the most difficult issue in everyday work. Most often, benign tumors are represented by a rounded submucosal formation, covered with an intact mucous membrane. The most common formations that can be found in a child are leiomyomas.

Objective is to present the first experience of endoscopic submucosal dissection and enucleation of the choristoma in a child.

Clinical observation. The girl was admitted for inpatient treatment with complaints of prolonged (2 years) abdominal syndrome and mass formation of the antrum of the stomach. According to CT data, a voluminous soft tissue formation $8 \times 7 \times 12$ mm in size

was revealed in the antrum of the stomach, which does not accumulate a contrast agent. When performing esophagogastroduodenoscopy and endosonography, a submucosal formation of the prepyloric stomach was visualized, with dimensions of 7×10 mm. The macroscopic picture of the tumor corresponded to gastric leiomyoma. However, given the clinical picture, it was impossible to exclude the choristoma. Thus, the diagnosis was formulated: volumetric formation of the stomach. Leiomyoma? Choristoma? In the course of further treatment, surgical treatment was performed, in the amount of submucosal enucleation of the formation. According to the morphological study, the remote formation corresponded to the ectopic pancreatic tissue.

Conclusion. Choristoma does not always have a “classic” appearance with retraction in the center, and the clinical picture is of great importance in the verification of neoplasma. Endoscopic submucosal removal of gastric choristoma is a minimally invasive and effective method of surgical treatment that can be used in children.

Keywords: *choristoma; children; endosonography; tunnel enucleation*

For citation: Lokhmatov M.M., Solodina E.N., Dyakonova E.Yu., Korolev G.A., Budkina T.N., Oldakovskiy V.I., Tupylenko A.V., Efremkov A.M., Kulikov K.A. Endoscopic enucleation of gastric choristoma in a child. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 369–372. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-369-372>

For correspondence: **Grigory A. Korolev**, Researcher, Department of Endoscopy, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation korolevg.a@yandex.ru

Contribution: Lokhmatov M.M., Solodina E.N., Dyakonova E.Yu. — the concept and design of the study; Korolev G.A., Budkina T.N., Oldakovskiy V.I., Tupylenko A.V., Efremkov A.M. — collection and processing of material, writing the text, editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

The study protocol was approved by the local ethics committee. The patients' parents gave written voluntary informed consent to participate in the study.

Information about the authors:

Lokhmatov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>
Solodina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-5462-2388>
Dyakonova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8563-6002>
Korolev G.A., <https://orcid.org/0000-0001-5730-3684>
Budkina T.N., <https://orcid.org/0000-0002-7379-7298>

Oldakovskiy V.I., <https://orcid.org/0000-0002-8805-8164>
Tupylenko A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4299-3269>
Efremkov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-5394-0165>
Kulikov K.A., <https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: August 19, 2022
Accepted: September 20, 2022
Published: October 31, 2022

Среди доброкачественных опухолей у детей встречаются лейомиомы (мезенхимальные гладкомышечные образования), липомы (мезенхимальные образования, берущие начало из адипоцитов), эктопированная ткань поджелудочной железы (ПЖ) — хористомы. Злокачественные новообразования чаще представлены гастроинтерстициальными опухолями мезенхимального происхождения, лейосаркомами (мезенхимальное образование, развивающееся из адипоцитов) [1, 2]. Сложным вопросом в повседневной работе являются верификация и локализация новообразования. Чаще всего доброкачественные опухоли представлены округлыми подслизистыми образованиями, покрытыми интактной слизистой оболочкой с бессимптомным течением. Реже клиническая картина неспецифична: отмечаются изъязвление и кровотечение, хроническая боль в животе, чувство тяжести, периодическая рвота, однако данная картина может развиваться и на фоне сопутствующих заболеваний, таких как гастроэзофагеальный рефлюкс, эрозивный гастродуоденит и др. [3–6]. В педиатрической практике большинство новообразований желудка являются случайной находкой. Опухоли обнаруживаются при рентгеноконтрастных исследованиях или при выполнении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Обычно лейомиомы и хористомы имеют ряд особенностей и трудности при дифференциальной диагностике не возникают. Одним из эффективных методов диагностики, позволяющим определить слой, из которого образование берет начало и где располагается, является эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндосонография). В повседневной практике также широко применяются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография [6–8].

В детском возрасте две трети доброкачественных образований пищевода и желудка — лейомиомы, которые относятся к медленно растущим мезенхимальным опухолям с низким злокачественным потенциалом [1, 7]. Аберрантная ПЖ (хористомы) считается редким пороком развития [5]. Хористомы представляют собой узел хорошо дифференцированной ткани ПЖ, не имеющей сообщения с самой железой. Эктопированная ПЖ может располагаться под слизистой оболочкой или брать свое начало из гладкомышечного слоя. Чаще всего её можно обнаружить в желудке или в дивертикуле Меккеля, она может присутствовать и в пищеводе, тонкой кишке, аппендиксе. У детей данная аномалия практически всегда протекает бессимптомно, но встречается болевая форма, которая сопровождается хроническим абдоминальным синдромом и требует оперативного лечения [6–9]. Как правило, лейомиомы и хористомы имеют ряд макроскопических особенностей, и обычно трудностей при дифференциальной диагностике не возникает. Так, лейомиома представляет собой округлое плотное образование, покрытое интактной слизистой оболочкой, хористомы же чаще всего выглядят как округлые полиповидные образования с втяжением в центре [6, 7]. Хористомы небольших размеров, не дающих клинической симптоматики, не подлежат удалению и наблюдаются в динамике. Предпочтение отдаётся лапаротомическому или лапароскопическому удалению. Однако всё чаще стали публиковаться работы с данными эндоскопической туннельной энуклеации опухоли [6, 7]. В связи с этим **цель** нашей работы — представить опыт эндоскопической подслизистой диссекции и энуклеации хористомы у ребёнка.

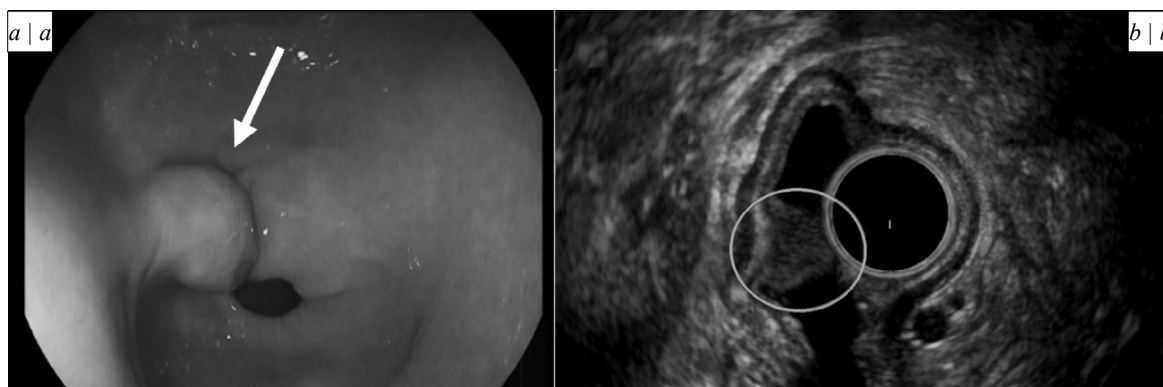


Рис. 1. Эндоскопическая и эндосонографическая картина образования желудка.

a — эндоскопическая картина объёмного образования антрального отдела желудка диаметром до 1 см, покрытого интактной слизистой оболочкой; *b* — эндосонографическая картина гипоехогенного образования с чёткими контурами.

Fig. 1. Endoscopic and endosonographic picture of the formation of the stomach.

a — endoscopic image of a volumetric formation of the antrum of the stomach with a diameter of up to 1 cm, covered with an intact mucous membrane; *b* — endosonographic image of a hypoechoic formation with clear contours.

Описание клинического случая

Девочка 14 лет находилась на стационарном лечении с жалобами на периодическую тошноту, боли в животе и снижение аппетита. Из анамнеза установлено, что в 2019 г. она находилась на лечении по месту жительства с описанными выше жалобами. При выполнении ЭГДС выявлено полиповидное образование антрального отдела желудка, хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит. Получала эрадикационную терапию с незначительным положительным эффектом. В августе 2021 г. была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием, по данным которой накопления контрастного вещества в образовании не было. Для определения дальнейшей тактики лечения девочка была госпитализирована в мае 2022 г. в НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ.

При осмотре общее состояние средней тяжести. Масса тела 58,7 кг. Рост стоя 167 см. Состояние питания соответствует возрасту. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. *Acne vulgaris* на лице, груди, спине. Слизистые оболочки чистые. Подкожная клетчатка развития удовлетворительно, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костная система: выраженных деформаций нет. Органы дыхания: носовое дыхание свободное. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД — 18 в минуту. SpO₂ — 98%. Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 77 уд/мин, АД 112/70 мм рт. ст. Органы пищеварения: живот не вздут, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень у края рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Мочеполовая система: наружные половые органы сформированы по женскому типу; мочится регулярно, моча светлая. Нервная система: менингеальных знаков нет; органы чувств: без видимой патологии.

Девочке было проведено комплексное обследование. Данные лабораторных анализов — в пределах референсных значений. Выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Выявлено объёмное

мягкотканное образование размером 8 × 7 × 12 мм в антральном отделе желудка, не накапливающее контрастное вещество.

Девочке проведена ЭГДС. При осмотре желудка слизистая оболочка во всех отделах — розовая. В препилорическом отделе на 5 мм от привратника по передней стенке визуализируется подслизистое (субэпителиальное) образование полушаровидной формы, слизистая оболочка на его поверхности не отличается от окружающей слизистой с гиперемией и эрозией (до 3 мм) на верхушке. При эндосонографии визуализировалось гипоехогенное образование с неоднородной структурой, с ровным, чётким контуром, округлой формы размером 7 × 10 мм, предположительно исходящее из II (собственная мышечная пластинка слизистой оболочки) или III (подслизистая основа) слоёв, растущее в просвет. Заключение по данным ЭГДС: подслизистое образование препилорического отдела желудка, размеры 7 × 10 мм, эрозированное (лейомиома?, хористома?), умеренно деформирующее препилорический отдел. Дистальный катаральный эзофагит. Незначительно утолщённая складка в кардиоэзофагеальном переходе. Маленькие очаги гетеротопии слизистой оболочки желудка в верхней трети пищевода (**рис. 1**).

Эндоскопическая и эндосонографическая картина образования соответствовала картине лейомиомы антрального отдела желудка. Однако мезенхимальное образование таких размеров крайне редко вызывает болевой синдром. Учитывая длительный анамнез и клиническую картину, образование, возможно, является aberrантной ПЖ антрального отдела желудка. Исходя из данных обследования и клинической картины был сформулирован диагноз: доброкачественное неverified объёмное образование антрального отдела желудка. Лейомиома антрального отдела желудка? Эктопированная ткань ПЖ в антральном отделе желудка?

Далее было принято решение о хирургическом лечении. Больной были выполнены эндоскопическая туннельная диссекция и энуклеация новообразования в пределах здоровых тканей. В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную, антисекреторную и инфузионную терапию. Послеоперационный

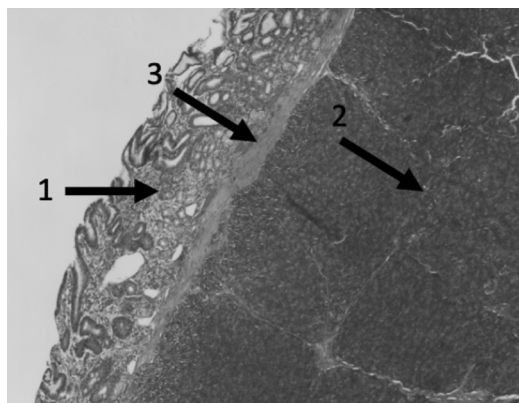


Рис. 2. Морфологическая картина эктопированной ткани ПЖ антрального отдела желудка.

1 — слизистая оболочка желудка; 2 — эктопированная ткань ПЖ; 3 — подслизистый слой.

Fig. 2. Morphological picture of ectopic pancreatic tissue of the gastric antrum.

1 — mucous membrane of the stomach; 2 — ectopic tissue of the pancreas; 3 — submucosal layer.

период протекал без осложнений, и на 5-е сутки после удаления опухоли больная была выписана.

По данным морфологического исследования в подслизистой основе стенки желудка выявлена ткань ПЖ. В собственной пластинке слизистой оболочки — лимфо-плазмочитарная инфильтрация с лимфатическими фолликулами. Данное заключение подтвердило диагноз — гетеротопированная ПЖ (рис. 2).

Обсуждение

Несмотря на то что эндоскопическая и эндосонографическая картина новообразования у девочки больше соответствовала лейомиоме желудка, клиническая картина и длительный абдоминальный синдром не соответствовали данному диагнозу. Эндосонографически хористомы представляет собой гетерогенное образование, часто пониженной или смешанной эхогенности с мелкими гиперэхогенными включениями (может напоминать структуру паренхимы ПЖ по типу «соли с перцем»). Иногда может определяться анэхогенная протоковая структура в основании образования [10].

Лейомиома эндосонографически представляет собой гипоехогенное образование с ровным контуром, исходящее из II или IV эхослоев. Имеет однородную эхоструктуру, редко визуализируются кальцинаты [11]. Следует отметить, что эндоскопически хористомы не всегда имеют классический вид. В связи с этим пришлось проводить дифференциальную диагностику между лейомиомой и хористомой. Окончательный диагноз можно установить только после проведения морфологического исследования.

Наш опыт свидетельствует о том, что эндоскопическая внутрислизистая диссекция и энуклеация новообразования — эффективный малоинвазивный метод удаления опухолей желудка у детей. Данный метод может применяться у детей с симптоматическими хористомами. Эндоскопическое удаление исключает необходимость вскрытия брюшной полости, тем самым минимизирует послеоперационные осложнения и уменьшает срок пребывания пациента в стационаре.

Литература

(п.п. 1–4; 6–11 см. References)

5. Сварич В.Г., Лисицын Д.А., Ислентьев Р.Н., Перевозчиков Е.Г., Каганцов И.М. Особенности диагностики и лечения хористомы желудка у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 8(2): 70–4. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-2-70-74>

References

1. Okanou S., Iwamuro M., Tanaka T., Satomi T., Hamada K., Sakae H., et al. Scoring systems for differentiating gastrointestinal stromal tumors and schwannomas from leiomyomas in the stomach. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(40): e27520. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027520>
2. Kohli D.R., Faigel D.O. Esophageal leiomyomas: Making mole hills out of mole hills? *Gastrointest. Endosc.* 2018; 87(2): 378–9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.08.028>
3. Federici S., Ceccarelli P.L., Bernardi F., Tassinari D., Zanetti G., Tani G., et al. Esophageal leiomyomatosis in children: report of a case and review of the literature. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1998; 8(6): 358–63. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1071233>
4. Prenzel K.L., Schäfer E., Stippel D., Beckurts K.T., Hölscher A.H. Multiple giant leiomyomas of the esophagus and stomach. *Dis. Esophagus*. 2006; 19(6): 504–8. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2006.00612.x>
5. Svarich V.G., Lisitsyn D.A., Islent'ev R.N., Perevozchikov E.G., Kagantsov I.M. Features of diagnosis and treatment of gastric horistoma in children. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 8(2): 70–4. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-2-70-74> (in Russian)
6. Seddon K., Stringer M.D. Gastric heterotopic pancreas in children: A prospective endoscopic study. *J. Pediatr. Surg.* 2020; 55(10): 2154–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.10.053>
7. Mathew G., Osueni A., Carter Y.M. Esophageal Leiomyoma. *StatPearls*. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459298>
8. Ogata H., Oshio T., Ishibashi H., Takano S., Yagi M. Heterotopic pancreas in children: review of the literature and report of 12 cases. *Pediatr. Surg. Int.* 2008; 24(3): 271–5. <https://doi.org/10.1007/s00383-007-2098-0>
9. Persano G., Cantone N., Pani E., Ciardini E., Noccioli B. Heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract in children: a single-center experience and a review of the literature. *Ital. J. Pediatr.* 2019; 45(1): 142. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0738-3>
10. Flores A., Papafragkakis C., Uberoi A.S., Thaiudom S., Bhutani M.S. EUS of an atypical ectopic pancreas. *Endosc. Ultrasound*. 2018; 7(3): 216–7. <https://doi.org/10.4103/eus.eus.111.17>
11. Xu G.Q., Zhang B.L., Li Y.M., Chen L.H., Ji F., Chen W.X., et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for gastrointestinal leiomyoma. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9(9): 2088–91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i9.2088>

Сведения об авторах:

Лохматов Максим Михайлович, доктор мед. наук, зав. отд-нием эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. детской хирургии, урологии и уроандрологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), lokhmatov@mail.ru; **Солоднин Елена Николаевна**, доктор мед. наук, зав. эндоскопическим отд-нием ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, solodninina@gmail.com; **Дьяконова Елена Юрьевна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., врач – детский хирург хирургического отд-ния неотложной и плановой помощи ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Doctor-help03@yandex.ru; **Будкина Татьяна Николаевна**, канд. мед. наук, врач-эндоскопист, ст. науч. сотр. отд-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tatyana-budkina@mail.ru; **Олдаковский Владислав Игоревич**, врач-эндоскопист отд-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, oldakovskiy@nczd.ru; **Тупыленко Артём Викторович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tupylenko.av@nczd.ru; **Ефремов Артём Михайлович**, канд. мед. наук, зав. отд-нием детской хирургии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, ассистент каф. детской хирургии им. акад. С.Я. Долецкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, efremart@yandex.ru; **Куликов Кирилл Алексеевич**, зав. патологоанатомическим отд-нием, врач-патологоанатом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 04qwer@mail.ru